

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diflucan, 2 mg/ml, roztwór do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde 25 ml roztworu do infuzji zawiera 50 mg flukonazolu.  
Każde 50 ml roztworu do infuzji zawiera 100 mg flukonazolu.  
Każde 100 ml roztworu do infuzji zawiera 200 mg flukonazolu.  
Każde 200 ml roztworu do infuzji zawiera 400 mg flukonazolu.

Każdy ml zawiera 2 mg flukonazolu.

Substancje pomocnicze: każdy ml zawiera 9 mg chlorku sodu (ekwiwalent 0.154 mmoli sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1. Wskazania do stosowania

Diflucan jest wskazany w leczeniu zakażeń grzybiczych (patrz punkt 5.1).

Diflucan jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w celu leczenia:

- Kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.4).
- Kokcydiodomykozy (patrz punkt 4.4).
- Inwazyjnej kandydozy.
- Drożdżakowego zakażenia błon śluzowych, włączając zakażenia gardła, przełyku, występowanie drożdżaków w moczu oraz przewlekłe zakażenia śluzówkowo-skórne.
- Przewlekłej kandydozy jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej) w przypadku, gdy higiena dentystyczna jest niewystarczająca.

Diflucan jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w celu zapobiegania:

- Nawrotom zapalenia opon mózgowych u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka.
- Nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zarażonych wirusem HIV, którzy należą do grup zwiększonego ryzyka nawrotów.
- Zakażeniom grzybiczym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią (takich jak pacjenci z nowotworami krwi otrzymujący chemioterapię lub pacjenci po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkt 5.1).

Diflucan jest wskazany do stosowania u noworodków, niemowląt, dzieci oraz młodzieży w wieku od 0 do 17 lat:

Diflucan jest stosowany w leczeniu drożdżakowych zakażeń błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i przełyku), inwazyjnej kandydozy i kryptokokowego zapalenia opon mózgowych oraz w profilaktyce

zakażeń drożdżakami u pacjentów z obniżoną odpornością. Diflucan może być stosowany jako terapia zachowawcza w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia nawrotów (patrz punkt 4.4). Produktu Diflucan nie należy stosować w leczeniu grzybicy owłosionej skóry głowy (patrz punkt 4.4).

Terapię można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu oraz innych badań laboratoryjnych. Jednakże po ich otrzymaniu należy odpowiednio dostosować dostępne leczenie.

W celu zapewnienia właściwego leczenia należy rozważyć zastosowanie zaleceń dotyczących terapii przeciwwgrzybiczych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Dobową dawkę należy dostosować do rodzaju oraz nasilenia zakażenia grzybiczego. Jeśli w danym zakażeniu konieczne jest stosowanie wielokrotnych dawek, leczenie należy kontynuować do chwili ustąpienia klinicznych lub mikrobiologicznych objawów czynnego zakażenia. Niedostatecznie długa terapia może być przyczyną nawrotów czynnego zakażenia.

### Pacjenci dorośli

<b>Wskazania</b>		<b>Dawkowanie</b>	<b>Czas trwania leczenia</b>
<b>Kryptokokoza</b>	- Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	Dawka nasycająca: 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 200 mg do 400 mg na dobę.	Zazwyczaj 6 do 8 tygodni. W przypadku infekcji zagrażających życiu dawkę dobową można zwiększyć do 800 mg.
	- Leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka	200 mg na dobę	Stosować do odwołania w dawce dobowej 200 mg.
<b>Kokcydioidomykoza</b>		200 mg do 400 mg	11 do 24 miesięcy lub dłużej, w zależności od pacjenta. W przypadku niektórych infekcji należy rozważyć zastosowanie dawki 800 mg na dobę, w szczególności w zapaleniu opon mózgowych.
<b>Inwazyjna kandydoza</b>		Dawka nasycająca: 800 mg pierwszej doby. Następna dawka: 400 mg na dobę.	Zazwyczaj zalecana długość leczenia zakażenia drożdżakowego krwi wynosi 2 tygodnie po pierwszym negatywnym wyniku posiewu krwi oraz ustąpieniu objawów przedmiotowych i

			podmiotowych charakterystycznych dla kandydemii.
<b>Leczenie kandydozy błon śluzowych</b>	- Kandydoza jamy ustnej	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę.	7 do 21 dni (do czasu ustąpienia kandydozy jamy ustnej). U pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego, leczenie można wydłużyć.
	- Kandydoza przełyku	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę.	14 do 30 dni (do czasu ustąpienia kandydozy przełyku). U pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego, leczenie można wydłużyć.
	- Występowanie drożdżaków w moczu	200 mg do 400 mg na dobę.	7 do 21 dni. U pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego, leczenie można wydłużyć.
	- Przewlekła zanikowa kandydoza	50 mg na dobę.	14 dni.
	- Przewlekła kandydoza śluzówkowo-skórna	50 mg do 100 mg na dobę.	do 28 dni. U pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego oraz w zależności od stopnia infekcji, leczenie można wydłużyć.
<b>Zapobieganie nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej u pacjentów zarażonych HIV, którzy znajdują się w grupie wysokiego ryzyka nawrotu choroby.</b>	- Kandydoza jamy ustnej	100 mg do 200 mg na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień.	Nie określono dla pacjentów z przewlekłym osłabieniem układu immunologicznego.
	- Kandydoza przełyku	100 mg do 200 mg na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień.	Nie określono dla pacjentów z przewlekłym osłabieniem układu immunologicznego.
<b>Kandydoza narządów rozrodczych</b>	- Ostra drożdżyca pochwy - Drożdżakowe zapalenie żołądka	150 mg	Pojedyncza dawka.
	- Leczenie oraz profilaktyka nawracającej	150 mg co trzeci dzień. Łącznie 3 dawki (dzień 1, 4 i 7) kontynuowane	Dawka podtrzymująca: 6 miesięcy.

		dawką 150 mg raz na tydzień.	
<b>Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią</b>		200 mg do 400 mg	Leczenie należy rozpocząć kilka dni przed oczekiwanym wystąpieniem neutropenii oraz kontynuować przez 7 dni po wyzdrowieniu; po zwiększeniu ilości neutrofilii powyżej 1000 komórek na mm <sup>3</sup> .

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dawkowanie należy dostosować w zależności od czynności nerek (patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

W przypadku jednorazowego podania nie jest konieczna modyfikacja dawki. U pacjentów (w tym w populacji pediatrycznej) z zaburzeniami czynności nerek, na początku wielodawkowej terapii flukonazolem należy podać dawkę nasycającą od 50 mg do 400 mg, bazując na zalecanej dziennej dawce dla danego wskazania. Po dawce nasycającej, codzienne dawkowanie (zgodnie ze wskazaniami) należy ustalić na podstawie poniższej tabeli:

<b>Klirens kreatyniny (ml/min)</b>	<b>Procent dawki zalecanej</b>
>50	100%
≤50 (bez dializ)	50%
Cykliczna dializoterapia	100% po każdej dializie

Pacjenci regularnie dializowani powinni otrzymywać 100% zalecanej dawki po każdej z dializ; w dniach, w których nie wykonuje się dializy pacjenci powinni otrzymać zredukowaną dawkę zgodną z klirensiem kreatyniny.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Dane dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, dlatego, flukonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z dysfunkcją wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.8).

### Dzieci i młodzież

W populacji pediatrycznej nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 400 mg.

Podobnie jak w przypadku infekcji u pacjentów dorosłych długość leczenia zależy od klinicznej oraz mykologicznej odpowiedzi pacjenta. Diflucan jest podawany w pojedynczych dobowych dawkach.

Pacjenci pediatryczni z upośledzoną czynnością nerek - patrz dawkowanie u „Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek”. Nie przebadano farmakokinetyki flukonazolu w populacji pacjentów pediatrycznych z niewydolnością nerek (dla „Noworodków (0 do 27 dni)”, które często wykazują niedojrzałość czynnościową nerek - patrz poniżej).

*Noworodki, niemowlęta oraz dzieci (w wieku od 28 dni do 11 lat):*

<b>Wskazanie</b>	<b>Dawkowanie</b>	<b>Zalecenia</b>
- Kandydoza błon śluzowych	Dawka początkowa: 6 mg/kg mc.. Następna dawka: 3 mg/kg mc., na dobę.	Dawka początkowa może być stosowana w trakcie pierwszego dnia leczenia w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi.
- Inwazyjna kandydoza - Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych	Dawka: 6 do 12 mg/kg mc., na dobę.	W zależności od ciężkości schorzenia.
- Leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci narażonych na nawrót choroby	Dawka: 6 mg/kg mc., na dobę.	W zależności od ciężkości schorzenia.
- Zapobieganie zakażeniom drożdżakami u pacjentów z obniżoną odpornością	Dawka: 3 do 12 mg/kg mc., na dobę.	W zależności od stopnia oraz czasu trwania neutropenii (patrz Dawkowanie u pacjentów dorosłych).

*Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat):*

W zależności od wagi oraz stopnia dojrzałości, lekarz przepisujący powinien oszacować, które dawkowanie (dla dorosłych czy dzieci) jest najbardziej odpowiednie. Dane kliniczne wskazują, że dzieci mają wyższy klirens flukonazolu niż pacjenci dorośli. Dawki 100, 200 i 400 mg u dorosłych odpowiadają 3, 6 i 12 mg/kg mc. dawki u dzieci.

*Noworodki (0 do 27 dni):*

Noworodki wolniej wydalają flukonazol. Istnieje ograniczona ilość danych farmakokinetycznych dotyczących dawkowania u noworodków (patrz punkt 5.2).

<b>Grupa wiekowa</b>	<b>Dawkowanie</b>	<b>Zalecenia</b>
Noworodki (0 do 14 dni)	To samo dawkowanie w mg/kg mc., jak dla niemowląt oraz dzieci powinno być stosowane, co 72 godziny.	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., co 72 godziny
Noworodki (od 15 do 27 dni)	To samo dawkowanie w mg/kg mc., jak dla niemowląt oraz dzieci powinno być stosowane, co 48 godzin.	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., co 48 godzin

Sposób podawania

Flukonazol można podawać w postaci doustnej lub dożylniej; droga podania zależy od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zmiany drogi podania nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Infuzję dożylną należy wykonywać z szybkością nieprzekraczającą 10 ml/minutę. Diflucan zawiera 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji. Każde 200 mg (100 ml roztworu do infuzji) odpowiada

15 mmolom jonów sodowych i chlorkowych. Dawkę sodu należy uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania - patrz punkt 6.6.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, pokrewne związki azolowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

Wyniki badania interakcji dawek wielokrotnych wykazują, że jednoczesne podawanie terfenadyny u pacjentów otrzymujących flukonazol w dawkach wielokrotnych, wynoszących 400 mg lub więcej, jest przeciwwskazane. Stosowanie flukonazolu wraz z lekami, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (izoenzym CYP3A4), takimi jak: cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna oraz erytromycyna jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4 i 4.5).

#### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Grzybica skóry owłosionej głowy

Flukonazol przebadano pod kątem leczenia grzybicy skóry owłosionej głowy u dzieci. Nie wykazano wyższej skuteczności niż griseofulwiny, a ogólny odsetek wyzdowień był niższy niż 20%. Dlatego produktu Diflucan nie należy stosować w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy.

##### Kryptokokoza

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu kryptokokozy oraz zakażeń o innych lokalizacjach (np. płuc i kryptokokoza skóry) są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

##### Głęboka grzybica endemiczna

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu innych postaci grzybicy endemicznej, takich jak parakokcydioidomykoza, sporotrychoza limfatyczno-skórna i histoplazmoza są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

##### Nerki

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

##### Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie produktu Diflucan wiązało się rzadko z ciężkim toksycznym uszkodzeniem wątroby, w tym ze skutkiem śmiertelnym, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi. W przypadkach hepatotoksycznego działania flukonazolu nie obserwowano jednoznacznego związku z całkowitą dawką dobową leku, długością terapii oraz z płcią ani wiekiem pacjentów. Działanie hepatotoksyczne flukonazolu zwykle przemijało po zaprzestaniu terapii.

Zaleca się, aby w trakcie leczenia flukonazolem dokładnie obserwować czy u pacjentów, u których wystąpiły biochemiczne zaburzenia czynności wątroby, nie wystąpią cięższe choroby tego narządu. Pacjentów należy poinformować o ciężkich objawach mogących wystąpić ze strony wątroby (istotna astenia, anoreksja, nieustępujące nudności, wymioty i żółtaczka). W takim przypadku należy niezwłocznie przerwać leczenie oraz skontaktować się z lekarzem.

##### Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, było związane z wydłużeniem odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących flukonazol rzadko notowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu

typu *torsade de pointes*. Dotyczyło to ciężko chorych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka takimi jak: choroby mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne przyjmowanie leków mogących powodować zaburzenia rytmu serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania flukonazolu u pacjentów, u których występują powyższe czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie innych leków wydłużających odstępek QT oraz metabolizowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

#### Halofantryna

Wykazano, że terapeutyczna dawka halofantryny wydłuża odstępek QT oraz jest substratem dla izoenzymu CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania flukonazolu oraz halofantryny (patrz punkt 4.5).

#### Reakcje skórne

Podczas leczenia flukonazolem rzadko obserwowano występowanie skórnych reakcji alergicznych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Pacjenci z AIDS są bardziej narażeni na występowanie ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych. Jeśli u pacjenta z powierzchowną grzybicą, leczonego flukonazolem, wystąpi wysypka, należy przerwać podawanie flukonazolu. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjenta leczonego flukonazolem z powodu inwazyjnego, układowego zakażenia grzybiczego, pacjenta należy uważnie obserwować; w razie wystąpienia zmian pęcherzowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.

#### Nadwrażliwość

Rzadko opisywano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.3).

#### Cytochrom P450

Flukonazol jest silnym inhibitorem CYP2C9 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Ponadto jest również inhibitorem CYP2C19. Należy kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie flukonazol i leki o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane z udziałem izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

#### Terfenadyna

Należy dokładnie monitorować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę (patrz punkt 4.3 i 4.5).

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 0,154 mmola sodu w ml. Dawkę sodu należy uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest przeciwwskazane

Cyzapryd: Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu i cyzaprydu notowano występowanie zaburzeń kardiologicznych, w tym zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. W kontrolowanym badaniu wykazano, że jednoczesne podawanie 200 mg flukonazolu raz na dobę i 20 mg cyzaprydu cztery razy na dobę powodowało istotne zwiększenie stężenia cyzaprydu w osoczu oraz wydłużenie odstępu QT. Równoczesne podawanie cyzaprydu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Terfenadyna: W związku z występowaniem ciężkich zaburzeń rytmu zależnych od skorygowanego odstępu QTc, u pacjentów przyjmujących jednocześnie azole przeciwgrzybicze i terfenadynę, przeprowadzono w tym zakresie badania interakcji. W jednym badaniu dawka 200 mg na dobę flukonazolu nie wpływała na odstępek QTc. W innym badaniu z dawkami flukonazolu 400 mg i 800 mg na dobę wykazano, że flukonazol w dawce 400 mg na dobę i większej, znacząco zwiększał stężenia w

surowicy przyjmowanej jednocześnie terfenadyny. Skojarzone stosowanie z terfenadyną flukonazolu w dawkach 400 mg lub większych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę.

Astemizol: Jednoczesne stosowanie flukonazolu z astemizolem może zmniejszać klirens astemizolu. Zwiększenie stężenia astemizolu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i rzadko zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie astemizolu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pimozyd: Chociaż nie przeprowadzono badań *in vitro* lub *in vivo*, jednoczesne stosowanie flukonazolu z pimozydem może hamować metabolizm pimozydu. Zwiększone w wyniku tego stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Chinidyna: Chociaż nie przeprowadzono badań *in vitro* lub *in vivo*, jednoczesne stosowanie flukonazolu z chinidyną może hamować metabolizm chinidyny. Stosowanie chinidyny było związane z wydłużeniem odstępu QT oraz rzadko z wystąpieniem zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna: Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużony odstęp QT, *torsade de pointes*), co w konsekwencji może prowadzić do nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem nie jest zalecane

Halofantryna: Flukonazol może zwiększać stężenie halofantryny w osoczu z powodu hamującego działania na CYP3A4. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i halofantryny może potencjalnie zwiększać ryzyko wystąpienia kardi toksyczności (wysłużony odstęp QT, *torsade de pointes*) oraz ryzyko nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania w/w produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

#### Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem wiąże się z koniecznością zachowania środków ostrożności oraz modyfikacji dawki

#### Wpływ innych leków na flukonazol

Ryfampicyna: Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i flukonazolu powodowało zmniejszenie AUC flukonazolu o 25% i skrócenie okresu półtrwania ( $t_{1/2}$ ) flukonazolu o 20%. Należy rozważyć możliwość zwiększenia dawki flukonazolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie ryfampicynę.

Badania interakcji wykazały, że doustne stosowanie flukonazolu wraz z pokarmem, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy lub po napromieniowaniu całego ciała przed przeszczepem szpiku kostnego nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wchłanianie flukonazolu.

#### Wpływ flukonazolu na inne leki

Flukonazol jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450 oraz umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Oprócz zaobserwowanych (udokumentowanych) interakcji wymienionych poniżej, istnieje ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu innych leków metabolizowanych przez CYP2C9 i CYP3A4, stosowanych w skojarzeniu z flukonazolem. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania takich leków i dokładnie kontrolować pacjentów. Hamowanie aktywności enzymów przez flukonazol utrzymuje się przez 4 do 5 dni po odstawieniu flukonazolu, ze względu na jego długi okres półtrwania (patrz punkt 4.3).



Alfentanyl: W trakcie jednoczesnego leczenia flukonazolem (400 mg) oraz dożylnym alfentanilem (20 mcg/kg) u zdrowych ochotników,  $AUC_{10}$  alfentanilu wzrastało 2 krotnie, prawdopodobnie poprzez inhibicję CYP3A4. Konieczna może być modyfikacja dawki alfentanilu.

Amitryptylina, nortryptylina: Flukonazol nasila działanie amitryptyliny i nortryptyliny. Stężenie 5-nortryptyliny i (lub) S-amitryptyliny można oznaczyć na początku leczenia skojarzonego, a następnie po tygodniu. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkowanie amitryptyliny i nortryptyliny.

Amfoterycyna B: Jednoczesne podawanie flukonazolu i amfoterycyny B u zakażonych myszy z prawidłową i osłabioną czynnością układu odpornościowego wykazało następujące wyniki: niewielkie addycyjne działanie przeciwgrzybicze w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *C. albicans*, brak interakcji w przypadku zakażenia wewnątrzczaszkowego przez *Cryptococcus neoformans* oraz antagonizm obu leków w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *A. fumigatus*. Kliniczne znaczenie wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznane.

Leki przeciwzakrzepowe: Po wprowadzeniu produktu do obrotu, podobnie jak w przypadku innych azoli przeciwgrzybiczych, opisywano występowanie krwawień (siniaki, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz i smoliste stolce) wraz z wydłużeniem się czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących flukonazol i warfarynę. W czasie jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy ulegał 2 krotnemu wydłużeniu, prawdopodobnie z uwagi na inhibicję metabolizmu warfaryny przez izoenzym CYP2C9. U osób przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny i flukonazol należy monitorować czas protrombinowy. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkowanie warfaryny.

Benzodiazepiny (krótko działające) np. midazolam, triazolam: Po podaniu doustnym midazolamu flukonazol zwiększał stężenie midazolamu oraz nasilał wpływ leku na czynności psychomotoryczne. Jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg oraz doustnego midazolamu w dawce 7,5 mg zwiększało  $AUC$  midazolamu oraz wydłużało okres półtrwania odpowiednio 3,7 i 2,2 krotnie. Flukonazol w dawce 200 mg na dobę podawany jednocześnie z 0,25 mg doustnego triazolamu zwiększał odpowiednio  $AUC$  triazolamu oraz wydłużał okres półtrwania odpowiednio 4,4 oraz 2,3 krotnie. Podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i triazolamu obserwowano nasilone oraz przedłużone działanie triazolamu. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie benzodiazepin i flukonazolu, zaleca się zmniejszenie dawek benzodiazepin oraz właściwe monitorowanie pacjenta.

Karbamazepina: Flukonazol hamuje metabolizm karbamazepiny. Obserwowano również zwiększenie stężenia karbamazepiny w surowicy o 30%. Istnieje ryzyko rozwoju toksyczności karbamazepiny. Może być konieczne dostosowanie dawkowania karbamazepiny w zależności od wyników pomiaru stężenia i (lub) od działania leku.

Antagoniści kanałów wapniowych: Niektóre leki z grupy wybiórczych antagonistów kanału wapniowego (nifedypina, izradypina, amlodypina, werapamil i felodypina), są metabolizowane przez CYP3A4. Flukonazol może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na działanie antagonistów wapnia. Zaleca się częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych.

Celekoksyb: Podczas skojarzonego leczenia flukonazolem (200 mg na dobę) i celekoksybem (200 mg)  $C_{max}$  i  $AUC$  celekoksybu zwiększają się odpowiednio o 68% i 134%. W przypadku skojarzonego stosowania z flukonazolem konieczne może być zmniejszenie dawki celekoksybu o połowę.

Cyklofosfamid: Leczenie skojarzone cyklofosfamidem i flukonazolem powoduje zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Jeśli leki te stosuje się jednocześnie, należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zwiększania się stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy.

Fentanyl: Zanotowano jeden przypadek śmiertelny prawdopodobnie w wyniku interakcji fentanilu z flukonazolem. Ponadto wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol znacząco opóźnia wydalanie fentanilu. Zwiększone stężenie fentanilu może prowadzić do wystąpienia depresji oddechowej.

Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem potencjalnego ryzyka związanego z wystąpieniem depresji oddechowej. Może być konieczna zmiana dawkowania fentanylu.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA: Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA metabolizowanymi z udziałem CYP3A4, takimi jak atorwastatyna i symwastatyna, lub metabolizowanymi z udziałem CYP2C9, takimi jak fluwastatyna. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy miopatii i rabdomiolizy oraz kontrolować aktywność kinazy kreatyniny. Jeśli znacznie zwiększy się aktywność kinazy kreatyniny lub rozpozna się lub podejrzewa miopatię i (lub) rabdomiolizę, należy przerwać stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Produkty immunosupresyjne (np. cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus oraz takrolimus).

Cyklosporyna: Flukonazol znacząco zwiększa stężenie i AUC cyklosporyny. W czasie jednoczesnego leczenia flukonazolem w dawce 200 mg na dobę oraz cyklosporyną (2,7 mg/kg/dzień) obserwowano 1,8-krotny wzrost AUC cyklosporyny. Leki te można stosować jednocześnie, zmniejszając dawkę cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

Ewerolimus: Chociaż nie przeprowadzono badań *in vitro* lub *in vivo*, flukonazol może powodować zwiększenie stężenia ewerolimusu w osoczu poprzez inhibicję izoenzymu CYP3A4.

Syrolimus: Flukonazol zwiększa stężenie syrolimusu w osoczu, przypuszczalnie w wyniku hamowania jego metabolizmu z udziałem CYP3A4 i P-glikoproteiny. Leki te można stosować w skojarzeniu, jeśli dostosuje się dawkowanie syrolimusu w zależności od wartości stężenia i (lub) działania leku.

Takrolimus: Flukonazol może nawet 5-krotnie zwiększać stężenie w surowicy takrolimusu podawanego doustnie, z powodu hamowania jego metabolizmu przez CYP3A4 w jelitach. Nie zaobserwowano znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych po dożylnym podaniu takrolimusu. Zwiększone stężenia takrolimusu były związane z nefrotoksycznością. Dawkowanie doustnie podawanego takrolimusu należy zmniejszyć w zależności od jego stężenia.

Losartan: Flukonazol hamuje metabolizm losartanu do czynnego metabolitu (E-31 74), który głównie warunkuje antagonizm w stosunku do receptora angiotensyny II, występujący podczas leczenia losartanem. U pacjenta należy stale kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Metadon: Flukonazol może zwiększać stężenie metadonu w surowicy. Konieczna może być modyfikacja dawki metadonu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): Podczas jednoczesnego podawania flurbiprofenu i flukonazolu wartości  $C_{max}$  i AUC flurbiprofenu były większe odpowiednio o 23% i 81% niż podczas podawania wyłącznie flurbiprofenu. Analogicznie, podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i mieszaniny racemicznej ibuprofenu (400 mg) wartości  $C_{max}$  i AUC farmakologicznie czynnego izomeru [S-(+)-ibuprofen] były większe odpowiednio o 15% i 82% niż podczas podawania wyłącznie mieszaniny racemicznej ibuprofenu.

Chociaż nie ma specyficznych badań, stwierdzono, że flukonazol może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne metabolizowane z udziałem CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zaleca się często kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane oraz objawy toksyczności NLPZ. Konieczna może być modyfikacja dawkowania leków z grupy NLPZ.

Fenytoina: Flukonazol hamuje metabolizm wątrobowy fenytoiny. Jednoczesne, wielokrotne stosowanie 200 mg flukonazolu i 250 mg fenytoiny podawanej dożylnie, powoduje wzrost AUC<sub>24</sub> fenytoiny o odpowiednio 75% oraz  $C_{min}$  o 128%. Podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną należy monitorować jej stężenia w surowicy, w celu uniknięcia toksycznego działania fenytoiny.

Prednizon: Zanotowano pojedynczy przypadek leczonego prednizonem pacjenta z przeszczepem wątroby, u którego wystąpiła ostra niewydolność kory nadnerczy po zaprzestaniu 3-miesięcznego leczenia flukonazolem. Odstawienie flukonazolu przypuszczalnie spowodowało nasilenie aktywności CYP3A4, co doprowadziło do zwiększonego metabolizmu prednizonu. U pacjentów długotrwale leczonych flukonazolem należy dokładnie kontrolować, czy po odstawieniu flukonazolu nie występują objawy niewydolności kory nadnerczy.

Ryfabutyna: Flukonazol zwiększa stężenie ryfabutyny w surowicy, prowadząc do zwiększenia AUC ryfabutyny nawet o 80%. Zanotowano zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów jednocześnie otrzymujących ryfabutynę i flukonazol. Podczas leczenia skojarzonego należy brać pod uwagę wystąpienie objawów toksyczności ryfabutyny.

Sakwinawir: Flukonazol zwiększa AUC sakwinawiru o około 50% i  $C_{max}$  o około 55% w wyniku hamowania metabolizmu wątrobowego sakwinawiru przez CYP3A4 oraz hamowania P-glikoproteiny. Interakcje z sakwinawirem i rytonawirem nie były badane i mogą być bardziej nasilone. Konieczna może być modyfikacja dawkowania sakwinawiru.

Pochodne sulfonilomocznika: U zdrowych ochotników flukonazol wydłuża okresy półtrwania w surowicy podawanych doustnie pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.

Teofilina: W kontrolowanym placebo badaniu interakcji przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni powodowało zmniejszenie średniego klirensu osoczowego teofiliny o 18%. Pacjentów, którzy jednocześnie z flukonazolem otrzymują duże dawki teofiliny lub u których z różnych powodów występuje zwiększone ryzyko toksyczności teofiliny, należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności teofiliny. Jeśli wystąpią takie objawy, leczenie należy odpowiednio zmodyfikować.

Alkaloidy barwinka: Mimo braku badań, przypuszcza się, że flukonazol może zwiększać stężenia w osoczu alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) i prowadzić do neurotoksyczności, prawdopodobnie spowodowanej przez hamujące działanie na CYP3A4.

Witamina A: Donoszono o pojedynczym przypadku, w którym u jednego pacjenta otrzymującego leczenie złożone kwasem all-trans-retinowym (kwas witaminy A) i flukonazolem, wystąpiły działania niepożądane ze strony OUN w postaci guzów rzekomych mózgu, które ustępowały po odstawieniu flukonazolu. Powyższe skojarzenie leków może być stosowane, jednak należy brać pod uwagę możliwość występowania działań niepożądanych ze strony OUN.

Worykonazol: Inhibitor izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie doustnie worykonazolu (400 mg co 12 godzin przez 1 dobę, następnie 200 mg co 12 godzin przez 2,5 doby) oraz flukonazolu (400 mg w pierwszym dniu, następnie 200 mg co 24 godziny przez 4 doby) u 8 zdrowych mężczyzn powodowało wzrost  $C_{max}$  oraz AUC<sub>t</sub> worykonazolu o średnio 57% (90% CI: 20%, 107%) oraz 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono dawki i częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, która pozwoliłaby zmniejszyć powyższy efekt. Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z worykonazolem w przypadku, gdy jest on stosowany sekwencyjnie, po flukonazolu.

Zydowudyna: Flukonazol zwiększa  $C_{max}$  i AUC zydowudyny odpowiednio o 84% i 74%, z powodu zmniejszonego o około 45% klirensu zydowudyny podawanej doustnie. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem okres półtrwania zydowudyny również wydłużał się o około 128%. Należy obserwować pacjentów stosujących oba leki jednocześnie w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z podawaniem zydowudyny. Należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki zydowudyny.

Azytromycyna: W otwartym, randomizowanym, potrójnie krzyżowym badaniu (ang. three way cross-over) z udziałem 18 zdrowych ochotników, oceniano wpływ azytromycyny, podanej doustnie w pojedynczej dawce 1200 mg, na farmakokinetykę pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu, a także

wpływ flukonazolu na farmakokinetykę azytromycyny. Nie zaobserwowano istotnej klinicznie interakcji farmakokinetycznej pomiędzy flukonazolem i azytromycyną.

Doustne środki antykoncepcyjne: Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne dotyczące stosowania wielokrotnych dawek flukonazolu jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Po zastosowaniu flukonazolu w dawce 50 mg nie obserwowano wpływu na stężenie żadnego z hormonów, jednak dawka 200 mg na dobę zwiększała AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Tak więc stosowanie flukonazolu w tych dawkach wydaje się nie mieć wpływu na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

#### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dane uzyskane od kilkuset ciężarnych kobiet przyjmujących standardowe dawki (<200 mg/dobę) flukonazolu, podawanego w dawce pojedynczej lub wielokrotnej w pierwszym trymestrze ciąży, nie wykazują żadnego działania niepożądanego u płodu.

Opisywano przypadki występowania licznych wad wrodzonych u dzieci, których matki z powodu kokcydiodomykozy były leczone dużymi dawkami flukonazolu (od 400 do 800 mg/dobę) przez trzy miesiące lub dłużej. Zależność pomiędzy podawaniem flukonazolu a występowaniem tych wad nie jest znana.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3).

Standardowe dawki flukonazolu i krótkotrwałe leczenie nie powinno być stosowane w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

W czasie ciąży nie należy stosować dużych dawek flukonazolu, w szczególności podawanych w sposób długotrwały z wyjątkiem sytuacji zagrażających życiu.

##### Karmienie piersią

Flukonazol występuje w mleku ludzkim w podobnych stężeniach jak w surowicy, dlatego też nie zaleca się stosowania produktu u kobiet karmiących piersią. Karmienie piersią można kontynuować po podaniu standardowej pojedynczej dawki wynoszącej 200 mg lub mniej. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu lub po zastosowaniu zwiększonej dawki dobowej.

##### Płodność

Flukonazol nie miał wpływu na płodność szczurów płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Diflucan na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o potencjalnym ryzyku wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania produktu Diflucan (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia powyższych objawów nie należy prowadzić pojazdów oraz obsługiwać maszyn.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi (>1/10) są ból głowy, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej we krwi oraz wysypka.

Podczas stosowania flukonazolu obserwowano i raportowano następujące działania niepożądane z następującą częstotliwością ich występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Anemia	Agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego			Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu	Hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Bezsennaś, senność	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Drgawki, parestezje, zawroty głowy, zmiany smaku	Drżenie
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	
Zaburzenia serca			Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności	Zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności: aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), aminotransferazy asparaginianowej (patrz punkt 4.4), fosfatazy alkalicznej we krwi (patrz punkt 4.4)	Cholestaza (patrz punkt 4.4), żółtaczka (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.4)	Niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), martwica komórek wątrobowych (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4), uszkodzenie komórek wątroby (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (patrz punkt 4.4)	Wysypka polekowa (patrz punkt 4.4), pokrzywka (patrz punkt 4.4), świąd, zwiększona potliwość	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka (patrz punkt 4.4), zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4), ostra uogólniona osutka krostowa (patrz punkt 4.4), złuszczające zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, złe samopoczucie, astenia, gorączka	

### Populacja pediatryczna

Profil i częstość występowania działań niepożądanych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych obserwowanych podczas badań klinicznych z udziałem dzieci są porównywalne do obserwowanych u dorosłych.

### **4.9. Przedawkowanie**

Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu z objawami w postaci omamów i zachowań paranooidalnych.

W razie przedawkowania wskazane jest leczenie objawowe (leczenie podtrzymujące czynności życiowe, płukanie żołądka).

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem; wymuszona diureza zwiększa prawdopodobnie stopień eliminacji leku. Trzygodzinny zabieg hemodializy zmniejsza stężenie leku w surowicy o około 50%.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Klasyfikacja ATC:

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu.

Kod ATC J02AC01

#### Mechanizm działania

Flukonazol należy do grupy przeciwgrzybiczych triazoli, jest silnym i specyficznym inhibitorem syntezy steroli występujących w komórkach grzybów, którego działanie polega na zahamowaniu zależnej od cytochromu P-450 demetylacji 14 alfa-lanosterolu, stanowiącego istotne ogniwo syntezy ergosteroli. Nagromadzenie 14 alfa-metylo steroli koreluje ze zmniejszeniem stężenia ergosterolu w błonie komórkowej grzybów i może odpowiadać za przeciwgrzybiczą aktywność flukonazolu. Wykazano, że flukonazol jest znacznie bardziej selektywny względem cytochromów P450 obecnych w komórkach grzybów niż cytochromów P450 obecnych w systemach enzymatycznych komórek ssaków.

Flukonazol w dawce 50 mg/dobę, podawany przez 28 dni, nie miał wpływu na stężenia testosteronu u mężczyzn ani sterydów u kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol w dawce od 200 mg do 400 mg/dobę nie ma klinicznie istotnego wpływu na stężenie endogennych sterydów ani na odpowiedź hormonalną po stymulacji ACTH u zdrowych ochotników płci męskiej. Badania interakcji z fenazonem wskazują, że podanie dawki pojedynczej lub wielokrotnych dawek 50 mg flukonazolu nie wpływa na jego metabolizm

#### Wrażliwość *in vitro*

*In vitro* flukonazol wykazuje działanie przeciwgrzybicze względem najbardziej powszechnych klinicznie szczepów *Candida* (włączając *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* wykazuje szeroki zakres wrażliwości, podczas gdy *C. krusei* jest oporny na działanie fluconazolu.

Flukonazol wykazuje również aktywność przeciwgrzybiczną *in vitro* względem *Cryptococcus neoformans* i *Cr. Gattii* jak również względem endemicznych pleśni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Zależność pomiędzy PK/PD

W badaniach u zwierząt, wykazano korelację pomiędzy wartością MIC oraz skutecznością przeciwko grzybicom wywołanym w warunkach eksperymentalnych przez *Candida* spp. W badaniach klinicznych, wykazywano zależność liniową wynoszącą prawie 1:1 pomiędzy AUC, a dawką flukonazolu. Istnieje również bezpośrednia, nieokreślona zależność pomiędzy AUC, a dawką oraz korzystną odpowiedzią kliniczną w kandydozie jamy ustnej oraz do pewnego stopnia w kandydemii.

Podobnie wyzdrowienie jest mniej prawdopodobne w przypadku infekcji spowodowanych przez szczepy z wysokim MIC dla flukonazolu.

#### Mechanizm(y) oporności

*Candida* spp wykształcił szereg mechanizmów oporności względem przeciwgrzybiczych azoli. Szczepy grzybów, które wykształciły jeden lub więcej z tych mechanizmów oporności charakteryzują się wysokim minimalnym stężeniem hamującym (MIC) dla flukonazolu, co ma wpływ na skuteczność *in vivo* oraz skuteczność kliniczną.

Raportowano przypadki ciężkich infekcji wywołanych przez grzyby szczepu *Candida* inne niż *C. albicans*, które często były praktycznie niewrażliwe na flukonazol (e.g., *Candida krusei*). Przypadki takie mogą wymagać alternatywnej terapii przeciwgrzybiczej.

Stężenia graniczne (zgodnie z EUCAST)

Na podstawie danych pochodzących z analizy farmakokinetycznej/farmakodynamicznej (PK/PD), wrażliwości *in vitro* oraz danych dotyczących klinicznej odpowiedzi EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing). określono stężenia graniczne dla flukonazolu dla szczepów *Candida* (EUCAST Fluconazole national document (2007)-version 2). Dane te podzielono w sposób niespecyficzny dla poszczególnych szczepów, podział określono głównie na podstawie danych PK/PD oraz niezależnie od rozkładu MIC, uwzględniono również stężenia graniczne dla szczepów powodujących najczęstsze zakażenia grzybicze. Te stężenia graniczne podano w poniższej tabeli:

Substancja przeciwgrzybicza	Stężenia graniczne specyficzne dla poszczególnych szczepów (S<=R>)					Stężenia graniczne niespecyficzne dla określonych szczepów <sup>A</sup> S<=R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Wrażliwe, R = Oporne

A = Stężenia graniczne niespecyficzne dla określonych szczepów, określone głównie na podstawie PK/PD oraz niezależne od rozkładu MIC. Stosowane są wyłącznie dla organizmów, dla których nie ustalono specyficznych stężeń granicznych MIC.

-- = Nie zaleca się przeprowadzania testów wrażliwości ponieważ szczep nie jest istotnym celem terapii produktu leczniczego.

IE = Brak wystarczających danych potwierdzających, że szczep jest istotnym celem terapii produktem leczniczym.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu są podobne po podaniu dożylnym i doustnym.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenie w osoczu (i dostępność układowa) osiągają 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Wchłanianie leku nie jest zaburzone przez jednoczesne spożycie pokarmu. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu na czczo następuje pomiędzy 0,5 a 1,5 godziny od przyjęcia dawki leku. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki leku. Po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej stężenie odpowiadające 90% stężenia stanu stacjonarnego osiągnięte jest po 4–5 dniach. Podanie dawki nasycającej (w ciągu 1 doby) stanowiącej podwójną dawkę dobową umożliwia osiągnięcie 90% stężenia w osoczu już w trakcie 2 doby.

### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji leku jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami jest małe (11–12%).

Flukonazol dobrze przenika do wszystkich płynów organizmu. Stężenia flukonazolu w ślinie i w płwocinie są podobne do stężeń w osoczu. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stężenia flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym sięgają 80% stężeń w osoczu.

Duże stężenia flukonazolu w skórze, przekraczające stężenia w osoczu, dotyczą warstwy rogowej, połączenia naskórkowo-skórnego i gruczołów potowych. Flukonazol kumuluje się w warstwie rogowej. Podczas stosowania dawki 50 mg/dobę, stężenia flukonazolu po 12 dniach terapii wynosiły 73 µg/g, natomiast 7 dni po odstawieniu produktu 5,8 µg/g. Podczas stosowania dawki 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej 7. dnia wynosiło 23,4 µg/g, natomiast w 7 dni po drugiej dawce leku wynosiło nadal 7,1 µg/g.

Stężenia flukonazolu w paznokciach po czterech miesiącach podawania dawki 150 mg raz na tydzień wynosiło 4,05 µg/g w zdrowych i 1,8 µg/g w chorych paznokciach; flukonazol można było wykryć w próbkach paznokci jeszcze po 6 miesiącach od zakończenia terapii.

### Biotransformacja

Flukonazol jest metabolizowany jedynie w niewielkim stopniu. Po podaniu znakowanej radioaktywnie dawki wykazano, że jedynie 11% flukonazolu wydalane jest z moczem w zmienionej formie. Flukonazol jest selektywnym izoenzymem CYP2C9 oraz CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19.

### Wydalenie

Okres półtrwania flukonazolu w osoczu wynosi 30 godzin. Główną drogą wydalania leku są nerki, około 80% przyjętej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Brak doniesień o metabolitach występujących we krwi krążącej.

Długi okres półtrwania leku w fazie eliminacji stanowi podstawę do zastosowania pojedynczej dawki w kandydozie pochwy oraz podawania jednej dawki leku na dobę lub na tydzień w innych wskazaniach.

### Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, (GFR < 20 ml/min) okres półtrwania wzrasta z 30 do 98 godzin. Konsekwentnie należy zmniejszyć dawkowanie. Flukonazol można usunąć za pomocą hemodializy lub w mniejszym stopniu poprzez dializę otrzewnową. W trakcie 3 godzinnej sesji hemodializy, około 50% flukonazolu ulega usunięciu z krwi.

### Farmakokinetyka u dzieci

Dane farmakokinetyczne uzyskano z 5 badań, w których uczestniczyło 113 dzieci (2 badania pojedynczej dawki, 2 badania wielokrotnych dawek, jedno badanie dotyczące wcześniaków). Dane z jednego z prowadzonych badań nie były interpretowane z powodu zmiany postaci leku w trakcie tego badania. Dodatkowe dane uzyskano z badania obejmującego pacjentów, u których zastosowanie leku było bezwzględnie konieczne (ang. compassionate field study).

Po podaniu flukonazolu w dawce 2–8 mg/kg mc. u dzieci (w wieku od 9 miesięcy do 15 lat) obserwowano pole pod krzywą (AUC) około 38 µg·h/ml, podczas podawania w dawkach jednostkowych 1 mg/kg mc. Średni okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza wahał się od 15 do 18 godzin; objętość dystrybucji po wielokrotnym podawaniu wynosiła w przybliżeniu 880 ml/kg mc. Dłuższy okres półtrwania flukonazolu w osoczu – około 24 godzin – obserwowano po podaniu pojedynczej dawki. Porównywalne wartości okresu półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki 3 mg/kg mc. *i.v.* obserwowano u dzieci w wieku od 11 dni do 11 miesięcy. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 ml/kg mc.



Dane dotyczące flukonazolu u noworodków ograniczone są do badań farmakokinetycznych u wcześniaków. Średni wiek pacjentów (12 wcześniaków urodzonych średnio po ok. 28 tygodniach ciąży) w chwili podania pierwszej dawki wynosił 24 godziny (zakres 9–36 godzin), a średnia urodzeniowa masa ciała – 0,9 kg (zakres 0,75–1,1 kg). Badanie ukończyło siedmiu pacjentów; maksymalna łączna dawka flukonazolu obejmowała pięć infuzji dożylnych po 6 mg/kg mc., podawanych co 72 godziny. Średni okres półtrwania (w godzinach) wynosił 74 (zakres 44–185) w dniu 1 i z czasem zmniejszał się do 53 (zakres 30–131) w dniu 7 i 47 (zakres 27–68) w dniu 13. Pole pod krzywą ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) wynosiło 271 (zakres 173–385) w dniu 1, wzrastając średnio do 490 (zakres 292–734) w dniu 7 i zmniejszając ponownie do 360 (zakres 167–566) w dniu 13. Objętość dystrybucji ( $\text{ml}/\text{kg}$ ) wynosiła 1183 (zakres 1070–1470) w dniu 1 i z czasem wzrastała średnio do 1184 (zakres 510–2130) w dniu 7 i 1328 (zakres 1040–1680) w dniu 13.

#### Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 22 osób w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali pojedynczą dawkę 50 mg flukonazolu doustnie. Dziesięciu z tych pacjentów otrzymywało jednocześnie leki moczopędne. Stężenie  $C_{\text{max}}$  wyniosło 1,54  $\mu\text{g}/\text{ml}$  po 1,3 godziny od podania dawki. Średnie AUC wyniosło  $76,4 \pm 20,3$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , a średni okres półtrwania 46,2 godziny. Te wartości farmakokinetyczne są większe od analogicznych wartości u młodych ochotników płci męskiej. Jednoczesne podawanie diuretyków nie zmieniało istotnie AUC i  $C_{\text{max}}$ . Dodatkowo u osób w podeszłym wieku, w porównaniu do młodych, obserwowano mniejsze wartości klirensu kreatyniny (74  $\text{ml}/\text{min}$ ), odsetka leku wydalanego wraz z moczem w postaci niezmienionej (0–24 h, 22%) oraz klirensu flukonazolu (0,124  $\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$  mc.). Tak więc zmiany farmakokinetyki flukonazolu u osób w podeszłym wieku wynikają prawdopodobnie z osłabionej czynności nerek, charakterystycznej dla tej grupy pacjentów.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Efekty zaobserwowane w trakcie badań nieklinicznych mają niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego, ponieważ dotyczyły dawek przekraczających ekspozycję u ludzi.

#### Rakotwórczość

Flukonazol nie wykazywał potencjału rakotwórczego u myszy i szczurów, które otrzymywały przez okres 24 miesięcy doustne dawki 2,5, 5 i 10  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę (około 2–7 razy większa dawka od zalecanej u ludzi). U samców szczurów otrzymujących 5 lub 10  $\text{mg}/\text{kg}$  mc./dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątroby.

#### Toksyczność reprodukcyjna

Flukonazol nie wpływał na płodność samców lub samic szczurów, którym podawano doustnie dawki 5, 10 lub 20  $\text{mg}/\text{kg}$  mc. dziennie lub pozajelitowo dawki 5, 25 lub 75  $\text{mg}/\text{kg}$  mc.

Nie stwierdzono działania na płód w dawce 5 lub 10  $\text{mg}/\text{kg}$  mc.; w przypadku dawek 25 oraz 50  $\text{mg}/\text{kg}$  mc. i większych stwierdzono wzrost częstości występowania odmian anatomicznych (dodatkowe żebra, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego) oraz opóźnienie kostnienia. W przypadku dawek w zakresie od 80  $\text{mg}/\text{kg}$  mc. do 320  $\text{mg}/\text{kg}$  mc. zwiększyła się śmiertelność zarodków szczurzych, zaś wady płodu obejmowały falistość żeber, rozszczep podniebienia i nieprawidłowe kostnienie twarzoczaszki.

Rozpoczęcie porodu było nieco opóźnione w przypadku dawki 20  $\text{mg}/\text{kg}$  mc. doustnie, zaś u niektórych matek w przypadku dawki dożylnej 20  $\text{mg}/\text{kg}$  mc. i 40  $\text{mg}/\text{kg}$  mc. stwierdzono przedłużony poród. Zaburzenia porodu powodowały niewielkie zwiększenie liczby płodów martwych oraz zmniejszenie przeżywalności noworodków w zakresie tych dawek. Te skutki w okresie porodu pozostają zgodne z zależną od gatunku właściwością zmniejszania stężenia estrogenów, powodowaną przez duże dawki flukonazolu. Takich zmian hormonalnych nie stwierdzano u kobiet leczonych flukonazolem (patrz punkt 5.1).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań  
Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi poza wymienionymi w punkcie 6.6.

### **6.3. Okres ważności**

Szklana fiolka: 5 lat  
Plastikowa torebka PVC: 12 miesięcy.

Produkt leczniczy do jednorazowego użytku. Otwarty i niewykorzystany produkt leczniczy należy wyrzucić.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Szklana fiolka: Nie zamrażać.  
Plastikowa torba PVC: Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C. Nie zamrażać.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy zużyć niezwłocznie po przygotowaniu. W innym przypadku za podanie oraz warunki przechowywania odpowiada osoba podająca produkt leczniczy, czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8 °C., chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.  
Plastikowa torebka PVC.

Wielkości opakowań: 30, 50, 100 lub 250 ml szklane fiolki.  
1, 5, 10 lub 20 plastikowych toreb PVC (100 lub 200 ml).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Flukonazol roztwór do infuzji dożylniej jest zgodny z poniżej wymienionymi płynami:

- a) dekstroza 5% i 20%;
- b) płyn Ringera;
- c) płyn Hartmanna;
- d) roztwór chlorku potasu w roztworze dekstrozy;
- e) 4,2 % i 5 % roztwór wodorowęglanu sodu;
- f) Aminofin 3,5 %
- g) 9 mg/ml (0,9 %) roztwór chlorku sodu;
- h) Dialaflex (dializa wewnątrztrzewnowa Soln 6,36%).

Flukonazol może być wstrzykiwany przez istniejący dostęp dożylny z jednym z wyżej wymienionych płynów. Mimo braku specyficznych niezgodności nie zaleca się mieszania flukonazolu z innymi produktami leczniczymi przed wstrzyknięciem.

Roztwór do infuzji jest przeznaczony do jednorazowego użytku. Rozcieńczenia należy wykonywać w warunkach aseptycznych. Roztwór należy obejrzeć przed podaniem pod kątem zmiany zabarwienia oraz wytrącenia osadu. Roztwór można użyć jedynie w przypadku gdy jest on klarowny i nie posiada widocznych cząstek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Europe MA EEIG  
Ramsgate Road, Sandwich  
Kent, CT13 9NJ  
Wielka Brytania

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/0717

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

24.07.1990/29.03.1999/29.04.2004/29.04.2005/06.10.2005/17.12.2008

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2012

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej:  
<http://urpl.gov.pl/>