

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Locaring, 150 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg flukonazolu (*Fluconazolium*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 123 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kapsułka twarda, żelatynowa, rozmiar „1” składa się z białego wieczka i białego korpusu i wypełniona jest białym proszkiem.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Locaring jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu następujących zakażeń (patrz punkt 5.1)::

- ostra drożdżycza pochwy, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające
- drożdżakowe zapalenie żołądki, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające.

Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu lub innych badań laboratoryjnych, jednak po ich otrzymaniu należy odpowiednio dostosować dostępne leczenie.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwgrzybiczych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

Pojedyncza dawka 150 mg.

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Jeśli nie ma dowodów na zaburzenia czynności nerek, należy zastosować zwykle zalecaną dawkę.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem jako niezmieniona substancja czynna. Jeśli stosuje się pojedynczą dawkę, nie jest konieczna zmiana dawkowania.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

#### Dzieci i młodzież

Nie określono profilu bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności flukonazolu w leczeniu kandydozy narządów płciowych u dzieci i młodzieży. Aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w innych wskazaniach opisano w punkcie 4.8. Jeżeli konieczne jest leczenie kandydozy narządów płciowych u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), należy zastosować takie samo dawkowanie jak u dorosłych.

#### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Kapsułki należy połykać w całości, niezależnie od przyjmowanych posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Z badań dotyczących interakcji po podaniu wielokrotnym wynika, że przeciwwskazane jest podawanie terfenadyny pacjentom otrzymującym flukonazol w dawkach wielokrotnych, wynoszących 400 mg na dobę lub więcej. Stosowanie innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (izoenzym CYP3A4), takich jak: cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna i erytromycyna, jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol (patrz punkt 4.4 i 4.5).

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

#### Nerki i drogi moczowe

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

#### Niewydolność nadnerczy

Wiadomo, że ketokonazol powoduje niewydolność nadnerczy. Działanie to może być także rzadko obserwowane w przypadku flukonazolu.

Niewydolność nadnerczy związaną z jednoczesnym leczeniem prednizonem opisano w punkcie 4.5: Wpływ flukonazolu na inne produkty lecznicze.

#### Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie flukonazolu 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, płcią czy wiekiem pacjentów. Działanie hepatotoksyczne flukonazolu zwykle przemijało po przerwaniu leczenia.

Jeśli w trakcie leczenia flukonazolem wystąpią nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpi cięższe uszkodzenie tego narządu.

Należy poinformować pacjenta, jakie mogą wystąpić objawy wskazujące na silne działanie na wątrobę (znaczna astenia, jądłowstręt, przedłużające się nudności, wymioty i żółtaczka). Leczenie flukonazolem należy niezwłocznie przerwać, a pacjent powinien skonsultować 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 bardzo rzadko notowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. Dotyczyło to ciężko chorych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka takimi jak: strukturalne choroby serca, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne przyjmowanie leków mogących powodować zaburzenia rytmu serca.

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

#### Halofantryna

Wykazano, że halofantryna stosowana w zalecanej dawce terapeutycznej wydłuża odstęp QTc oraz jest substratem dla izoenzymu CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania flukonazolu i 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 skłonni do ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych. Jeśli u pacjenta z powierzchowną grzybicą, leczonego flukonazolem, wystąpi wysypka, należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego. Jeżeli wysypka rozwinię 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 kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę (patrz punkt 4.3 i 4.5).

#### Substancje pomocnicze

Kapsułki zawierają laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

#### *Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest przeciwwskazane*

Cyzapryd: Donoszono o przypadkach zaburzeń kardiologicznych, w tym częstoskurczu komorowego *torsade de pointes*, u pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i cyzapryd.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że podczas jednoczesnego podawania flukonazolu 200 mg jeden raz na dobę i cyzaprydu 20 mg cztery razy na dobę, znacząco zwiększa się stężenie cyzaprydu w osoczu i wydłuża odstęp QTc. Jednoczesne leczenie flukonazolem i cyzaprydem jest przeciwwskazane.

Terfenadyna: Obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń rytmu serca, wtórnie spowodowanych wydłużeniem odstępu QTc u pacjentów otrzymujących jednocześnie azole przeciwgrzybicze i terfenadynę. W jednym badaniu flukonazol stosowany w dawce dobowej 200 mg nie powodował wydłużenia odstępu QTc. W innym badaniu, w którym podawano flukonazol w dawkach 400 mg i 800 mg na dobę, wykazano, że podczas podawania w dawce 400 mg lub większej znacznie zwiększał stężenie w osoczu podawanej jednocześnie terfenadyny. Jednoczesne stosowanie terfenadyny i flukonazolu w dawce 400 mg lub większej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawce mniejszej niż 400 mg.

Astemizol: Jednoczesne stosowanie flukonazolu i astemizolu może powodować zmniejszenie klirensu astemizolu. Ze względu na zwiększenie stężenia astemizolu może występować wydłużenie odstępu QT i rzadko zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i astemizolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pimozyd: Jednoczesne stosowanie flukonazolu z pimozydem może hamować metabolizm pimozydu, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Zwiększone 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 kardiotoxyczności (wydłużony odstęp QT, zaburzenia rytmu typu *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).

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest niezalecane:

Halofantryna: Flukonazol może zwiększać stężenie halofantryny w osoczu z powodu hamującego działania na CYP3A4. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i halofantryny może zwiększać ryzyko kardiotoxyczności (wydłużony odstęp QT, zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*) oraz ryzyko nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Amiodaron: podawanie flukonazolu jednocześnie z amiodaronem może doprowadzić do wydłużenia odstępu QT. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków, w szczególności gdy flukonazol jest stosowany w dużych dawkach (800 mg).

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem wiąże się z koniecznością zachowania środków ostrożności oraz modyfikacji dawki:

Wpływ innych produktów leczniczych na flukonazol

Ryfampicyna: Jednoczesne stosowanie flukonazolu i ryfampicyny 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, produktami zobojętniającymi kwas solny w żołądku lub po napromieniowaniu całego ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wchłanianie flukonazolu.

Hydrochlorotiazyd: w badaniu dotyczącym interakcji farmakokinetycznych podanie wielu dawek hydrochlorotiazylu zdrowym ochotnikom przyjmującym flukonazol doprowadziło do wzrostu stężenia flukonazolu w osoczu o 40%. Efekt tego rzędu nie powinien wymagać konieczności modyfikacji dawki flukonazolu u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami.

#### Wpływ flukonazolu na inne produkty lecznicze

Flukonazol jest silnym inhibitorem izoenzymu 2C9 cytochromu P450 (CYP) i umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Oprócz wymienionych poniżej, zaobserwowanych i potwierdzonych w badaniach interakcji, istnieje ryzyko występowania w osoczu podwyższonych stężeń innych leków metabolizowanych z udziałem izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 lub CYP3A4 podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem. Dlatego też należy zawsze zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków, a pacjentów należy dokładnie obserwować. Wpływ flukonazolu hamujący aktywność enzymu może utrzymywać się przez 4 do 5 dni po zakończeniu leczenia, z powodu długiego okresu półtrwania flukonazolu (patrz punkt 4.3).

Alfentanył: W trakcie jednoczesnego stosowania u zdrowych ochotników flukonazolu (400 mg) oraz alfentanylu podawanego dożylnie (20 µg/kg mc.), AUC<sub>10</sub> alfentanylu zwiększało się 2-krotnie, prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Konieczna może być modyfikacja dawki alfentanylu.

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 zakażonym myszom 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 *Aspergillus fumigatus*. Kliniczne znaczenie wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznane.

Leki przeciwzakrzepowe: W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, podobnie jak w przypadku innych przeciwgrzybiczych azoli, notowano przypadki krwawień (siniaki, krwawienie z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz i smoliste stolce) związane z wydłużeniem czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i warfarynę. W czasie jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy wydłużył się 2-krotnie, prawdopodobnie z powodu hamowania metabolizmu warfaryny przez izoenzym CYP2C9. U pacjentów przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny lub indanedionu i flukonazol należy kontrolować czas protrombinowy. Może być konieczne zmodyfikowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.

Benzodiazepiny (krótco 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 midazolamu podawanego doustnie 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 stosowany jednocześnie z 0,25 mg podawanego doustnie 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 kontrolowanie pacjenta.

Karbamazepina: Obserwowano, że flukonazol hamuje metabolizm karbamazepiny i zwiększa stężenie 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 wapnia: Niektóre leki z grupy wybiórczych antagonistów wapnia (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 jednoczesnego leczenia flukonazolem (200 mg na dobę) i celekoksybem (200 mg)  $C_{max}$  i AUC celekoksybu zwiększały się odpowiednio o 68% i 134%. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem konieczne może być zmniejszenie dawki celekoksybu o połowę.

Cyklofosfamid: Jednoczesne leczenie cyklofosfamidem i flukonazolem powoduje zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Leki te mogą być stosowane jednocześnie, jeśli zostanie rozważone zwiększone ryzyko zwiększania stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy.

Fentanyl: Zanotowano jeden przypadek śmiertelny zatrucia fentanylem, prawdopodobnie w wyniku interakcji fentanylu z flukonazolem. Ponadto wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol znacząco opóźnia eliminację fentanylu. Zwiększone stężenie fentanylu może prowadzić do wystąpienia depresji oddechowej. Należy ściśle kontrolować pacjenta ze względu na ryzyko związane 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 kreatynowej. Jeśli znacznie zwiększy się aktywność kinazy kreatynowej lub rozpozna się lub podejrzewa miopatię 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 mc. na dobę) obserwowano 1,8-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. Leki te można stosować jednocześnie, zmniejszając dawkę cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

Ewerolimus: Chociaż nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *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 stosowania z flukonazolem,  $C_{max}$  i AUC flurbiprofenu zwiększały się odpowiednio o 23% i 81% niż podczas podawania samego flurbiprofenu. Podobnie  $C_{max}$  i AUC farmakologicznie czynnych izomerów [S-(+)-ibuprofen] zwiększyły się odpowiednio o 15% i 82%, kiedy flukonazol był podawany jednocześnie z racemiczną mieszaniną ibuprofenu (400 mg) w porównaniu do podawania samej racemicznej mieszaniny ibuprofenu.

Chociaż brak specyficznych badań, flukonazol może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na inne NLPZ metabolizowane przez CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zaleca się częste kontrolowanie występowania działań niepożądanych i objawów toksyczności, związanych ze stosowaniem NLPZ. Może być konieczna modyfikacja dawek niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Fenytoina: Flukonazol hamuje metabolizm wątrobowy fenytoiny. Podanie flukonazolu w dawce 200 mg jednocześnie z fenytoiną w dawce 250 mg, dożylnie zwiększało wartość  $AUC_{24}$  fenytoiny o 75% oraz wartość  $C_{min}$  o 128%. Podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną należy kontrolować 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 flukonazol i ryfabutynę. 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 w osoczu stężenia alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) i prowadzić do neurotoksyczności, prawdopodobnie w wyniku hamującego działania na CYP3A4.

Witamina A: Donoszono o pojedynczym przypadku, w którym u jednego pacjenta otrzymującego leczenie złożone kwasem all-trans-retinowym (kwasowa postać witaminy A) i flukonazolem, wystąpiły działania niepożądane dotyczące 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 dotyczących OUN.

**Worykonazol:** (Inhibitor izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 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 worykonazolu o średnio 57% (90% CI: 20%, 107%) oraz 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, umożliwiających zmniejszenie powyższego działania. Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany kolejno 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 skrzyżowanym badaniu 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 istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy flukonazolem i azytromycyną.

**Doustne środki antykoncepcyjne:** Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne, w których podawano jednocześnie złożone doustne środki antykoncepcyjne i flukonazol w dawkach wielokrotnych. Flukonazol w dawce 50 mg nie miał wpływu na stężenie żadnego z hormonów, natomiast w dawce 200 mg na dobę powodował zwiększenie wartości AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Dlatego jest mało prawdopodobne, by flukonazol podawany w wyżej wymienionych dawkach wielokrotnych wywierał wpływ na działanie jednocześnie podawanych doustnych środków antykoncepcyjnych.

**Iwakaftor:** Jednoczesne stosowanie z iwakaftorem, wzmacniającym białko zwane przez błonowym regulatorem przewodnictwa związanym z mukowiscydozą (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) zwiększa ekspozycję na iwakaftor 3-krotnie i zwiększa ekspozycję na hydroksymetyl-iwakaftor (M1) 1,9-krotnie. U pacjentów stosujących jednocześnie średniej mocy inhibitory CYP3A, takie jak flukonazol i erytromycyna, zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru do 150 mg raz na dobę.

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

### Ciąża

Badanie obserwacyjne wskazało na możliwość podwyższonego ryzyka samoistnego poronienia u kobiet poddanych leczeniu flukonazolem w pierwszym trymestrze ciąży.

Opisywano przypadki występowania licznych wad wrodzonych (w tym małogłowie, dysplazja małżowin usznych, duże ciemiączko przednie, skrzywienie kości udowej oraz kośćcizrost kości promieniowej z kością ramienną) u dzieci, których matki były leczone z powodu kokcydioidomikozы 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).

Flukonazolu w standardowych dawkach i krótkotrwale nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Flukonazolu w dużych dawkach i (lub) długotrwale, nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu.



### Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka kobiecego osiągając stężenia mniejsze niż w osoczu. Karmienie piersią można kontynuować po podaniu standardowej pojedynczej dawki flukonazolu wynoszącej 200 mg lub mniej. Nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia dawkami wielokrotnymi lub dużymi.

### 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 flukonazolu na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania flukonazolu (patrz punkt 4.8) i doradzić, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn, jeśli wystąpi u niego którykolwiek z tych objawów.

## **4.8 Działania niepożądane**

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

Podczas stosowania flukonazolu obserwowano i raportowano przedstawione niżej działania niepożądane z następującą częstotliwością: 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).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		niedokrwistość	agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			anafilaksja
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		zmniejszenie łaknienia	hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		bezsenność, senność	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy	drgawki, parestezje, zawroty głowy, zmiany smaku	drzenie
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>		zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
<b>Zaburzenia serca</b>			zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)

<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności	zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	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)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	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 Stevens-Johnsona (patrz punkt 4.4), ostra uogólniona osutka krostowa (patrz punkt 4.4), złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczyń ruchomy, obrzęk twarzy, łysienie
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		ból mięśni	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		zmęczenie, złe samopoczucie, astenia, gorączka	

\* w tym wysypka polekowa o stałej lokalizacji

#### Dzieci i młodzież

Profil i częstość występowania działań niepożądanych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych obserwowanych podczas badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, z wyjątkiem stosowania w leczeniu kandydozy narządów płciowych, są porównywalne do obserwowanych u dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu, w których zgłaszano jednocześnie omamy i zachowania paranooidalne.

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

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

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu, kod ATC: J02AC01

#### Mechanizm działania

Flukonazol należy do grupy przeciwgrzybiczych triazoli. Jego działanie polega głównie na zahamowaniu zależnej od cytochromu P-450 demetylacji 14 alfa-lanosterolu, stanowiącego istotne ogniwo biosyntezy ergosterolu grzyba. Nagromadzenie 14 alfa-metylosteroli koreluje z następującą potem w błonie komórkowej grzybów utratą ergosterolu i może warunkować działanie przeciwgrzybicze flukonazolu. Wykazano, że flukonazol jest znacznie bardziej wybiórczy względem cytochromów P450 w komórkach grzybów niż cytochromów P450 w układach enzymatycznych komórek ssaków.

Flukonazol w dawce 50 mg na dobę, podawany przez 28 dni, nie miał wpływu na stężenia testosteronu w osoczu u mężczyzn ani steroidów u kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol w dawce od 200 mg do 400 mg na dobę nie ma klinicznie istotnego wpływu na stężenie endogennych steroidów 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 na najbardziej powszechne klinicznie szczepy *Candida* (w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Szczepy *C. glabrata* wykazują szeroki zakres wrażliwości, podczas gdy *C. krusei* są odporne na działanie flukonazolu.

Flukonazol działa również przeciwgrzybiczo *in vitro* na *Cryptococcus neoformans* i *Cryptococcus gattii*, a także na endemiczne pleśni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

W badaniach na zwierzętach wykazano korelację pomiędzy wartością MIC a 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 zakażeń wywołanych przez szczepy o wyższym MIC flukonazolu.

#### Mechanizmy oporności

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

Notowano przypadki ciężkich zakażeń wywołanych przez gatunki *Candida* inne niż *C. albicans*, często o wrodzonej oporności na flukonazol (np. *Candida krusei*). W zakażeniach takich może być konieczne zastosowanie alternatywnej terapii przeciwgrzybiczej.

#### Stężenia graniczne (zgodnie z EUCAST)

Na podstawie analizy danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD), wrażliwości *in vitro* oraz danych dotyczących klinicznej odpowiedzi, EUCAST - AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) określił

stężenia graniczne flukonazolu dla szczepów *Candida* (EUCAST Fluconazole national document (2007)-version 2). Stężenia graniczne 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:

Lek przeciwgrzybiczy	Stężenia graniczne związane z gatunkiem (S≤/R>)					Stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem <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: odporne

A: Stężenia graniczne niespecyficzne dla określonych szczepów, określone głównie na podstawie PK/PD oraz niezależnie 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 z użyciem tego produktu leczniczego.

IE: Brak wystarczających danych potwierdzających, że szczep jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne są podobne dla flukonazolu podawanego dożylnie i doustnie.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenia w osoczu (i ogólna biodostępność) osiągają ponad 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie zaburza wchłaniania leku. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu na czczo występuje 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 drugiego dnia.

### 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% stężenia w osoczu.

Duże stężenia flukonazolu w skórze, przekraczające stężenia w osoczu, są osiągnięte w warstwie rogowej, naskórku i skórze właściwej oraz gruczołach potowych. Flukonazol kumuluje się w warstwie rogowej. Podczas stosowania dawki 50 mg na 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.

### Metabolizm

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

### Wydalanie

Okres półtrwania flukonazolu w osoczu wynosi około 30 godzin. Lek jest wydalany głównie przez nerki, około 80% przyjętej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Nie ma dowodów na występowanie metabolitów we krwi krążącej.

Długi okres półtrwania leku w fazie eliminacji z osocza uzasadnia stosowanie pojedynczej dawki w kandydozie pochwy oraz podawanie 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 wydłuża się z 30 do 98 godzin. Konsekwentnie należy zmniejszyć dawkowanie. Flukonazol można usunąć za pomocą hemodializy lub w mniejszym stopniu podczas dializy otrzewnowej. 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 z pojedynczą dawką, 2 badania z dawkami wielokrotnymi, 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 lek stosowano ze względów humanitarnych (ang. *compassionate use 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , na każdą podaną dawkę 1 mg/kg mc. Średni okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza mieścił się w granicach od 15 do 18 godzin; objętość dystrybucji po wielokrotnym podawaniu wynosiła w przybliżeniu 880 ml/kg mc. Dłuższy okres półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji - około 24 godzin - obserwowano po podaniu pojedynczej dawki. Porównywalne wartości okresu półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki 3 mg/kg mc. *iv.* obserwowano u dzieci w wieku od 11 dni do 11 miesięcy. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 ml/kg mc.

Doświadczenie dotyczące stosowania flukonazolu u noworodków ogranicza się do badań farmakokinetycznych u wcześniaków. Średni wiek pacjentów tj. 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 wynosił 74 godziny (zakres 44-185) w dniu 1. i z czasem zmniejszał się do 53 godzin (zakres 30-131) w dniu 7. i 47 godzin (zakres 27-68) w dniu 13. Pole pod krzywą ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) wynosiło 271  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (zakres 173-385) w dniu 1., zwiększało się średnio do 490  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (zakres 292-734) w dniu 7. i zmniejszało ponownie do 360  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (zakres 167-566) w dniu 13. Objętość dystrybucji wynosiła 1183 ml/kg (zakres 1070-1470) w dniu 1. i z czasem zwiększała się średnio do 1184 ml/kg (zakres 510-2130) w dniu 7. i do 1328 ml/kg (zakres 1040-1680) w dniu 13.

### Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 22 osób w wieku 65 lat i starszych, otrzymujących 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 upływie 1,3 godziny od podania dawki. Średnia wartość AUC wyniosła 76,4 $\pm$ 20,3  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , a średni okres półtrwania 46,2 godziny. Te parametry farmakokinetyczne są większe od analogicznych wartości u młodych ochotników płci

męskiej. Jednoczesne podawanie diuretyków nie zmieniało istotnie wartości AUC ani  $C_{max}$ . Dodatkowo u pacjentów w podeszłym wieku obserwowano mniejsze niż u młodych wartości klirensu kreatyniny (74 ml/min), odsetka leku wydalanego wraz z moczem w postaci niezmienionej (0–24 h, 22%) oraz klirensu flukonazolu (0,124 ml/min na kg mc.). Tak więc zmiany farmakokinetyki flukonazolu u pacjentów w podeszłym wieku wynikają prawdopodobnie z osłabionej czynności nerek, charakterystycznej dla tej grupy pacjentów.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ zaobserwowany w trakcie badań nieklinicznych ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego, ponieważ wystąpił po dawkach, po których narażenie jest znacząco wyższe niż występujące u ludzi.

#### Rakotwórczość

Flukonazol nie wykazywał potencjału rakotwórczego u myszy i szczurów, które otrzymywały przez okres 24 miesięcy doustne dawki 2,5, 5 lub 10 mg/kg mc./dobę (około 27-krotnie więcej niż dawka zalecana u ludzi). U samców szczurów otrzymujących 5 lub 10 mg/kg mc./dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych.

#### Mutageneza

Flukonazol z aktywacją oraz bez aktywacji metabolicznej, nie wykazywał działania mutagennego w badaniach na 4 szczepach *Salmonella typhimurium* i na komórkach L5178Y chłoniaka u myszy. W badaniach cytoogenetycznych *in vivo* (na komórkach szpiku kostnego myszy po podaniu doustnym flukonazolu) i *in vitro* (ludzkie limfocyty poddane działaniu flukonazolu w stężeniu 1000 µg/ml) nie stwierdzono mutacji chromosomalnych.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Flukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano doustnie dawki 5, 10 lub 20 mg/kg mc. na dobę lub pozajelitowo dawki 5, 25 lub 75 mg/kg mc.

Nie stwierdzono działania na płód po zastosowaniu w dawce 5 lub 10 mg/kg mc.; w przypadku dawek 25 oraz 50 mg/kg mc. i większych stwierdzono więcej rodzajów zmian anatomicznych u płodów (dodatkowe żebra, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego) oraz opóźnienie kostnienia. Po zastosowaniu dawek w zakresie od 80 mg/kg mc. do 320 mg/kg mc. zwiększyła się śmiertelność zarodków szczurzych, zaś wady płodu obejmowały falistość żeber, rozszczep podniebienia i nieprawidłowe kostnienie twarzoczaszki.

Rozpoczęcie porodu było nieco opóźnione po doustnym zastosowaniu dawki 20 mg/kg mc., zaś u niektórych matek po zastosowaniu dożylnym dawki 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. stwierdzono przedłużony poród. Zaburzenia porodu, występujące po podaniu dawek w tym zakresie, powodowały niewielkie zwiększenie liczby płodów martwych oraz zmniejszenie przeżywalności noworodków. Ten wpływ na poród jest zgodny z zależnymi od gatunku właściwościami zmniejszania stężenia estrogenów 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

#### Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Korpus kapsułki i wieczko kapsułki

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium  
Każde opakowanie zawiera 1 kapsułkę.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań.  
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23740

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.02.2017  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

09.06.2017