

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluconazolum Aflofarm, 200 mg, kapsułki twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg flukonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka twarda zawiera 202,24 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Twarda żelatynowa kapsułka rozmiar '0', o długości  $21,40 \pm 0,40$  mm, z korpusem i wieczkiem barwy białej do prawie białej, oznaczona żółtymi napisami: „200” na korpusie oraz „FL” na wieczku.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu wymienionych niżej zakażeń grzybiczych (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu następujących zakażeń:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych (patrz punkt 4.4);
- kokcydiodomikoza (patrz punkt 4.4);
- inwazyjne kandydozy;
- drożdżakowe zakażenia błon śluzowych, w tym zakażenia gardła, przełyku, występowanie drożdżaków w moczu oraz przewlekłe drożdżakowe zakażenia skóry i błon śluzowych;
- przewlekła zanikowa kandydoza jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej związane ze stosowaniem protezy) w przypadku, gdy higiena dentystyczna lub leczenie miejscowe są niewystarczające;
- drożdżycza pochwy, ostra lub nawracająca, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- drożdżakowe zapalenie żołądki, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- grzybice skóry, w tym stóp, tułowia, podudzi, łupież pstry, zakażenia drożdżakowe skóry właściwej, gdy zalecane jest podjęcie leczenia ogólnoustrojowego;
- grzybica paznokci (*onychomikoza*), gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie.

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w zapobieganiu następującym zakażeniom:

- nawroty kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów;
- nawroty drożdżakowego zakażenia błon śluzowych jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zakażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów;
- nawroty drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w ciągu roku);
- zakażenia grzybicze u pacjentów z przedłużającą się neutropenią [np. u pacjentów z nowotworami]

krwi, otrzymujących chemioterapię lub u pacjentów po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (patrz punkt 5.1)].

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w następujących zakażeniach u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat

Produkt leczniczy stosuje się w leczeniu drożdżakowego zakażenia błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i przełyku), inwazyjnej kandydozy i kryptokokowego zapalenia opon mózgowych oraz w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością. Produkt leczniczy można stosować jako leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z wysokim ryzykiem nawrotów (patrz punkt 4.4.).

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

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwwgrzybiczych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

**Dla dawek, których nie można uzyskać za pomocą kapsulek o tej mocy, dostępne są produkty lecznicze zawierające flukonazol w postaci kapsulek o innych mocach.**

Dawkę należy dostosować do rodzaju oraz ciężkości zakażenia grzybiczego. Jeśli w danym zakażeniu konieczne jest stosowanie wielokrotnych dawek, leczenie należy kontynuować do chwili ustąpienia klinicznych lub mikrobiologicznych objawów czynnego zakażenia. Niedostatecznie długi okres leczenia może być przyczyną nawrotu czynnego zakażenia.

### *Dorośli*

| <u>Wskazanie</u>        |                                                                                                                                       | <u>Dawkowanie</u>                                                                              | <u>Czas trwania leczenia</u>                                                                                                           |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kryptokokoza</b>     | - Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych                                                                                    | Dawka nasycająca:<br>400 mg w pierwszej dobie.<br>Następna dawka:<br>200 mg do 400 mg na dobę. | Zwykle 6 do 8 tygodni.<br>W zakażeniach zagrażających życiu dawkę dobową można zwiększyć do 800 mg.                                    |
|                         | - Leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów | 200 mg na dobę                                                                                 | Nieograniczony czas stosowania w dawce dobowej 200 mg.                                                                                 |
| <b>Kokcydiodomikoza</b> |                                                                                                                                       | 200 mg do 400 mg na dobę                                                                       | 11 do 24 miesięcy lub dłużej, w zależności od pacjenta. W niektórych zakażeniach, zwłaszcza w zapaleniu opon mózgowych, można rozważyć |

|                                                                                                                |                                               |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                |                                               |                                                                                                    | zastosowanie dawki 800 mg na dobę.                                                                                                                                                                                    |
| <b>Kandydozy inwazyjne</b>                                                                                     |                                               | Dawka nasycająca: 800 mg w pierwszej dobie.<br>Następna dawka: 400 mg na dobę.                     | Zalecana zwykle 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 w pierwszej dobie.<br>Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę. | 7 do 21 dni (do czasu ustąpienia kandydozy jamy ustnej). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                                                   |
|                                                                                                                | - Kandydoza przełyku                          | Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg w pierwszej dobie.<br>Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę. | 14 do 30 dni (do czasu ustąpienia kandydozy przełyku). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                                                     |
|                                                                                                                | - Występowanie drożdżaków w moczu             | 200 mg do 400 mg na dobę                                                                           | 7 do 21 dni.<br>Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                                                                                            |
|                                                                                                                | - Przewlekła zanikowa kandydoza               | 50 mg na dobę                                                                                      | 14 dni                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                | - Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych | 50 mg do 100 mg na dobę                                                                            | Do 28 dni.<br>Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                                                                                              |
| <b>Zapobieganie nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej u pacjentów zarażonych HIV, u których jest</b> | - Kandydoza jamy ustnej                       | 100 mg do 200 mg na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień                                              | Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                                                                                               |

|                                                                                         |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>zwiększone ryzyko nawrotów</b>                                                       | - Kandydoza przełyku                                                              | 100 mg do 200 mg na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego.                    |
| <b>Kandydoza narządów płciowych</b>                                                     | - Ostra drożdżycy pochwy<br>- Drożdżakowe zapalenie żołądki                       | 150 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Pojedyncza dawka.                                                                                                          |
|                                                                                         | - Leczenie i zapobieganie nawrotom drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w roku) | 150 mg co trzeci dzień, w sumie 3 dawki (doba 1., 4. i 7.), a następnie dawka podtrzymująca 150 mg raz na tydzień                                                                                                                                                                                                                                                                           | Dawka podtrzymująca: 6 miesięcy.                                                                                           |
| <b>Grzybice skóry</b>                                                                   | - grzybica stóp<br>- grzybica tułowia<br>- grzybica podudzi<br>- drożdżycy skóry  | 150 mg raz na tydzień lub 50 mg raz na dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2 do 4 tygodni; w grzybicy stóp może być konieczne stosowanie do 6 tygodni                                                 |
|                                                                                         | - łupież pstry                                                                    | 300 mg do 400 mg raz na tydzień                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1 do 3 tygodni                                                                                                             |
|                                                                                         |                                                                                   | 50 mg raz na dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2 do 4 tygodni                                                                                                             |
| - grzybica paznokci (onychomikoza)                                                      | 150 mg raz na tydzień                                                             | Leczenie należy kontynuować aż do zastąpienia zakażonego paznokcia przez nowy niezakażony. Czas potrzebny do odrostu nowego paznokcia dłoni lub stopy wynosi odpowiednio 3 do 6 lub 6 do 12 miesięcy. Szybkość odrostu może jednak różnić się u poszczególnych pacjentów, także w zależności od wieku. Po wyleczeniu przewlekłego zakażenia paznokcie czasami mogą pozostać zniekształcone. |                                                                                                                            |
| <b>Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią</b> |                                                                                   | 200 mg do 400 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Leczenie należy rozpocząć kilka dni przed spodziewanym początkiem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po jej ustąpieniu, |

|  |  |  |                                                                                 |
|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | kiedy liczba neutrofilów zwiększy się powyżej 1000 komórek na mm <sup>3</sup> . |
|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------|

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Jeśli stosuje się pojedynczą dawkę, nie jest konieczna zmiana dawkowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (w tym u dzieci i młodzieży), otrzymujących wielokrotne dawki flukonazolu, na początku należy podać dawkę od 50 mg do 400 mg, na podstawie zalecanej dla danego wskazania dawki dobowej. Po podaniu tej dawki początkowej, dawkę dobową (zgodnie ze wskazaniem) należy ustalić na podstawie poniższej tabeli.

| <b>Klirens kreatyniny (ml/min)</b> | <b>Procent dawki zalecanej</b> |
|------------------------------------|--------------------------------|
| >50                                | 100%                           |
| ≤50 (bez dializy)                  | 50%                            |
| Regularne dializy                  | 100% po każdej dializie        |

Pacjentom regularnie dializowanym należy po każdej dializie podawać 100% zalecanej dawki; w dniach, w których nie wykonuje się dializy, należy podawać dawkę zmniejszoną odpowiednio do klirensu 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 zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### *Dzieci i młodzież*

U dzieci i młodzieży nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 400 mg.

Podobnie jak w zakażeniach u pacjentów dorosłych, długość leczenia zależy od klinicznej oraz mikologicznej odpowiedzi pacjenta. Flukonazol podaje się w pojedynczych dobowych dawkach.

Dawkowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek – patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”. Nie przebadano farmakokinetyki flukonazolu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (dawkowanie u noworodków, u których często czynność nerek nie jest w pełni rozwinięta, patrz poniżej).

#### *Niemowlęta, małe dzieci i dzieci (w wieku od 28 dni do 11 lat)*

| <b>Wskazanie</b>                                                 | <b>Dawkowanie</b>                                                           | <b>Zalecenia</b>                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Kandydoza błon śluzowych                                       | Dawka początkowa:<br>6 mg/kg mc.<br>Następna dawka:<br>3 mg/kg mc. na dobę. | Dawkę początkową można stosować w pierwszym dniu leczenia w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi. |
| - Kandydozy inwazyjne<br>- Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych | Dawka: 6 do 12 mg/kg mc. na dobę.                                           | W zależności od ciężkości choroby.                                                                      |

|                                                                                                                                 |                                  |                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| - Leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z dużym ryzykiem nawrotu | Dawka: 6 mg/kg mc. na dobę.      | W zależności od ciężkości choroby.                                                     |
| - Zapobieganie zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością                                                       | Dawka: 3 do 12 mg/kg mc. na dobę | W zależności od stopnia oraz czasu trwania neutropenii (patrz dawkowanie u dorosłych). |

#### Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

W zależności od masy ciała oraz dojrzałości, lekarz przepisujący powinien ocenić, które dawkowanie (dla dorosłych czy dla dzieci) jest najwłaściwsze. Dane kliniczne wskazują, że klirens flukonazolu u dzieci jest większy niż u dorosłych. Aby u dzieci uzyskać porównywalny ogólny wpływ na organizm, jak u dorosłych po podaniu dawki 100 mg, 200 mg i 400 mg, dzieciom należy podać odpowiednio dawki 3 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. i 12 mg/kg mc.

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.

#### Noworodki (w wieku od 0 do 27 dni)

Noworodki wolniej wydalają flukonazol. Jest dostępnych niewiele danych farmakokinetycznych potwierdzających podany sposób stosowania u noworodków (patrz punkt 5.2).

| <b>Grupa wiekowa</b>        | <b>Dawkowanie</b>                                                                                  | <b>Zalecenia</b>                                                                |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Noworodki (0 do 14 dni)     | Taką samą dawkę w mg/kg mc. jak u niemowląt, małych dzieci i dzieci, należy podawać co 72 godziny. | Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 72 godziny. |
| Noworodki (od 15 do 27 dni) | Taką samą dawkę w mg/kg mc. jak u niemowląt, małych dzieci i dzieci, należy podawać co 48 godzin.  | Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 48 godzin.  |

#### **Sposób podawania**

Produkt leczniczy do stosowania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości, niezależnie od przyjmowanych posiłków.

**Dla dzieci, które nie mogą połknąć kapsułki i dla małych dzieci, u których konieczne jest precyzyjne dawkowanie w zależności od masy ciała, dostępny jest flukonazol w postaci syropu.**

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, pokrewne związki azolowe 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 leków, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (izoenzym CYP3A4), takich jak: cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna oraz erytromycyna, jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol (patrz punkt 4.4 i 4.5).

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

##### Grzybica skóry owłosionej głowy

Badano stosowanie flukonazolu w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy u dzieci. Nie wykazano wyższej skuteczności niż gryzeofulwiny, a ogólny odsetek wyzdrowień był mniejszy niż 20%. Dlatego produktu leczniczego Fluconazolium Aflofarm nie należy stosować w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy.

#### Kryptokokoza

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu kryptokokozy o innych lokalizacjach (np. kryptokokoza płuc lub skóry) są ograniczone i dlatego brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Głębokie grzybice endemiczne

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

#### Kandydoza

Badania wykazały zwiększoną częstość zakażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Candida* inne niż *C. albicans*. Szczepy te są często z natury odporne (np. *C. krusei* i *C. auris*) lub wykazują zmniejszoną wrażliwość (*C. glabrata*) na flukonazol. W takich zakażeniach może być konieczne zastosowanie innego leczenia przeciwgrzybiczego, jeśli wcześniejsze leczenie było nieskuteczne. Dlatego zaleca się, aby lekarze przepisujący produkty lecznicze brali pod uwagę częstość występowania oporności na flukonazol u różnych gatunków z rodzaju *Candida*.

#### Nerki

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

#### Niewydolność kory nadnerczy

Ketokonazol znany jest jako czynnik powodujący występowanie niewydolności kory nadnerczy, co może być obserwowane, choć rzadko, także w odniesieniu do flukonazolu.

Niewydolność kory nadnerczy związana z jednoczesnym leczeniem prednizonem została opisano w punkcie 4.5.

#### Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów 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 oraz płcią ani wiekiem pacjentów. Działanie hepatotoksyczne flukonazolu zwykle ustępowało po zaprzestaniu terapii.

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

Należy poinformować pacjenta, jakie mogą wystąpić objawy świadczące o silnym działaniu na wątrobę (znaczna astenia, jadłowstręt, przedłużające się nudności, wymioty i żółtaczka). Pacjent powinien niezwłocznie przerwać stosowanie flukonazolu i skonsultować się z lekarzem.

#### Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, było związane z wydłużeniem odstępu QT w elektrokardiogramie. Flukonazol powoduje wydłużenie odstępu QT poprzez hamowanie przewodnictwa kanału potasowego regulowanego napięciem ( $I_{Kr}$ ). Wydłużenie odstępu QT powodowane przez stosowanie innych leków (takich jak amiodaron) może być wzmacniane przez hamowanie cytochromu P450 (CYP) 3A4. 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: choroby mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne przyjmowanie leków mogących powodować zaburzenia rytmu serca. U pacjentów z hipokaliemią i zaawansowaną niewydolnością serca istnieje zwiększone ryzyko występowania zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu serca i *torsade de pointes*.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania flukonazolu u pacjentów, u których występują powyższe czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca.

Jednoczesne stosowanie innych leków wydłużających odstęp QT oraz metabolizowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### Halofantryna

Wykazano, że halofantryna stosowana w zalecanej dawce terapeutycznej wydłuża odstęp QT 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 leczonego flukonazolem pacjenta z powierzchowną grzybicą wystąpi wysypka, należy przerwać podawanie flukonazolu. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjenta leczonego flukonazolem z powodu inwazyjnego lub układowego zakażenia grzybiczego, pacjenta należy uważnie obserwować; w razie wystąpienia zmian pęcherzowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.

Notowano przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).

#### 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

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera sól.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej kapsułce twardej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **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 QT, 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 odstęp QT. W innym badaniu z dawkami flukonazolu 400 mg i 800 mg na dobę wykazano, że flukonazol w dawce 400 mg na dobę i więcej, znacząco zwiększał stężenia w osoczu przyjmowanej jednocześnie terfenadyny. Przeciwwskazane jest stosowanie terfenadyny z flukonazolem podawanym w dawkach 400 mg lub większych (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 do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie astemizolu i flukonazolu 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

Jednoczesne stosowanie flukonazolu z chinidyną może hamować metabolizm chinidyny, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Stosowanie chinidyny było związane z wydłużeniem odstępu QT oraz rzadko z występowaniem zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i chinidyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Erytromycyna

Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużenie odstępu 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 zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*) oraz ryzyko nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

#### Jednoczesne stosowanie z flukonazolem powinno odbywać się z zachowaniem środków ostrożności.

##### Amiodaron

Jednoczesne stosowanie flukonazolu z amiodaronem może wydłużyć odstęp QT. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku, gdy jednoczesne stosowanie flukonazolu z amiodaronem jest konieczne, zwłaszcza dużych dawek flukonazolu (800 mg).

## 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 przeszczepieniem szpiku kostnego, nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wchłanianie flukonazolu.

#### Hydrochlorotiazyd

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym interakcji, podanie wielokrotnych dawek hydrochlorotiazidu u zdrowych ochotników, otrzymujących jednocześnie flukonazol, zwiększyło stężenie flukonazolu w osoczu o 40 %. U pacjentów stosujących jednocześnie diuretyki, zakres tego efektu był na tyle mały, że nie powinien pociągać za sobą zmiany schematu dawkowania flukonazolu u pacjentów stosujących jednocześnie diuretyki.

#### 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, CYP2C19 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 stosowania u zdrowych ochotników flukonazolu (400 mg) oraz alfentanylu podawanego dożylnie (20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc.),  $\text{AUC}_{10}$  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 dało następujące rezultaty: 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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, podobnie jak w przypadku innych azoli przeciwgrzybiczych, opisywano występowanie krwawień (siniaki, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwiomocz i smoliste stolce) wraz z wydłużeniem się czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących 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 osób przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny lub indanedionu i flukonazol należy kontrolować czas protrombinowy. Może być konieczne zmodyfikowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.

#### 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 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.

#### Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny: cytalopram, escitalopram

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluwoksamina, lanzoprazol, tyklopidyna) oraz z cymetydyną. Może być konieczne zmniejszenie dawki cytalopramu, escitalopramu na podstawie monitorowania działań niepożądanych podczas jednoczesnego leczenia (patrz punkt 4.4).

#### 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 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. 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 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 kreatyny. Jeśli znacznie zwiększy się aktywność kinazy kreatyny lub rozpozna się lub podejrzewa miopatię lub rabdomiolizę, należy przerwać stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

#### Produkty immunosupresyjne (np. cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i 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./dobę) obserwowano 1,8-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. Leki te można stosować jednocześnie, zmniejszając dawkę cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

##### Ewerolimus

Flukonazol może powodować zwiększenie stężenia ewerolimusu w osoczu poprzez inhibicję izoenzymu CYP3A4, jednak nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *in vivo*.

##### 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. Zwiększanie się stężenia takrolimusu wiązało się 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 lub 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 zwiększenie AUC<sub>24</sub> fenytoiny o odpowiednio 75% oraz  $C_{min}$  o 128%. Podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną należy monitorować jej stężenie 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 ryfabutyiny w surowicy, prowadząc do zwiększenia AUC ryfabutyiny nawet o 80%. Zanotowano zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów jednocześnie otrzymujących ryfabutyinę i flukonazol. Podczas leczenia skojarzonego należy brać pod uwagę wystąpienie objawów toksyczności ryfabutyiny.

### 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 (np. 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 osocznego 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 pierwszej dobie, następnie 200 mg co 24 godziny przez 4 doby) u 8 zdrowych mężczyzn powodowało wzrost  $C_{max}$  i AUC worykonazolu o średnio 57% (90% CI: 20%, 107%) oraz 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono dawki i 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 wydłużył 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 podanej doustnie 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 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.

#### Iwakaftor

Jednoczesne podawanie z iwakaftorem, substancja, która wzmacnia działanie białka CFTR (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), zwiększyło 3-krotnie ekspozycję na iwakaftor oraz 1,9-krotnie na hydroksymetyl-iwakaftor (M1). U pacjentów przyjmujących jednocześnie umiarkowane inhibitory CYP3A, takie jak flukonazol i erytromycyna zalecane jest zmniejszenie dawki iwakafotru do 150 mg raz na dobę.

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

#### Ciąża

Opisywano przypadki występowania licznych wad wrodzonych (w tym małogłowia, dysplazja małżowin usznych, dużego ciemiączka przedniego, skrzywienia kości udowej, kościostrostu ramiennopromieniowego) u dzieci, których matki z powodu kokcydioidomikozy 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).

Dane uzyskane od kilku tysięcy kobiet w ciąży leczonych flukonazolem w skumulowanej dawce  $\leq 150$  mg, podawanym w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują zwiększonego ogólnego ryzyka wad rozwojowych płodu. W jednym dużym, obserwacyjnym badaniu kohortowym narażenie na flukonazol podawany doustnie w pierwszym trymestrze ciąży wiązało się z niewielkim zwiększeniem ryzyka wad rozwojowych układu mięśniowo-szkieletowego, odpowiadające około 1 dodatkowemu przypadkowi na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi wynoszącymi  $\leq 450$  mg w porównaniu z kobietami leczonymi azolami stosowanymi miejscowo i około 4 dodatkowym przypadkiem na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi większymi niż 450 mg. Skorygowane ryzyko względne wyniosło 1,29 (95% CI: od 1,05 do 1,58) w przypadku flukonazolu podawanego doustnie w dawce 150 mg i 1,98 (95% CI: od 1,23 do 3,17) w przypadku dawek flukonazolu większych niż 450 mg.

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

Flukonazolu w dużych dawkach, zwłaszcza długotrwale, nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu.

#### Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka ludzkiego osiągając stężenia mniejsze niż w surowicy. 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 dużej dawki.

#### Płodność

Flukonazol nie miał wpływu na płodność samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3).

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Fluconazolium Aflofarm na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania produktu leczniczego Fluconazolium Aflofarm (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 i 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów     | Często                | Niezbyt często                                   | Rzadko                                                                                                           | Częstość nieznana |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  |                       | niedokrwistość                                   | agranulocytoza, leukopenia, małopłytkowość, neutropenia                                                          |                   |
| Zaburzenia układu immunologicznego  |                       |                                                  | anafilaksja                                                                                                      |                   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania |                       | zmniejszenie łaknienia                           | hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia                                                           |                   |
| Zaburzenia psychiczne               |                       | bezsenna, 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, | zaparcia, niestrawność,                          |                                                                                                                  |                   |

|                                                          |                                                                                                                                                                              |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | biegunka,<br>nudności                                                                                                                                                        | wzdęcia, suchość<br>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), żółtaczką (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 toczkowo-rozplywna naskórka (patrz punkt 4.4), zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4), ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz punkt 4.4), złuszczające zapalenie skóry, obrzęk naczyń i obrzęk twarzy, łysienie | reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS</i> ) |
| <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.

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów leczonych flukonazolem notowano przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4).

#### 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>



Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

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

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 osoczu 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-lanosteroli koreluje z następującą potem w błonie komórkowej grzybów utratą ergosterolu i może warunkować działanie przeciwgrzybicze flukonazolu. Wykazano, że flukonazol jest znacznie bardziej wybiórczy względem izoenzymów cytochromu P450 w komórkach grzybów niż cytochromów P450 w układach enzymatycznych komórek ssaków.

Flukonazol w dawce 50 mg/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 do 400 mg/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*). *C. glabrata* wykazuje zmniejszoną wrażliwość na działanie flukonazolu, natomiast *C. krusei* i *C. auris* są odporne na flukonazol.

Flukonazol działa również przeciwgrzybiczo *in vitro* na *Cryptococcus neoformans* i *Cryptococcus gattii*, a także na endemiczne grzyby pleśniowe *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 dużym 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.

Zgłaszano przypadki nadkażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Candida* inne niż *C. albicans*, które często wykazują naturalną zmniejszoną wrażliwość (*C. glabrata*) lub oporność na flukonazol (np. *C. krusei*, *C. auris*). W takich zakażeniach może być konieczne zastosowanie innej metody leczenia przeciwgrzybiczego.

#### 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 rational document (2007)-version 2]. W tabeli poniżej uwzględniono stężenia graniczne dla gatunków powodujących najczęstsze zakażenia grzybicze oraz stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem, ustalone na podstawie danych PK/PD bez uwzględniania rozkładu MIC.

| 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 = Oporne

A = Stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem, ustalone na podstawie danych PK/PD bez uwzględniania rozkładu MIC. Stosowane są wyłącznie dla organizmów, dla których nie ustalono specyficznych stężeń granicznych MIC.

-- = Nie zaleca się przeprowadzania testów wrażliwości, ponieważ flukonazol nie nadaje się do leczenia zakażeń tym gatunkiem.

IE = Brak wystarczających danych potwierdzających, że flukonazol nadaje się do leczenia zakażeń tym gatunkiem.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu są podobne po podaniu dożylnym i doustnym.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenia w osoczu (i ogólna biodostępność) osiągają 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Jednoczesne spożycie 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 stanu stacjonarnego 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 około 80% stężenia

w osoczu.

Duże stężenia flukonazolu w skórze, przekraczające stężenia w surowicy, są osiągane w warstwie rogowej, naskórku i skórze właściwej oraz gruczołach 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.

#### 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.

#### Eliminacja

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 wartość pola pod krzywą (AUC) wynosiła około 38 µg·h/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 dożylnym podaniu pojedynczej dawki 3 mg/kg mc. 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 (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 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  $C_{\text{max}}$ . Dodatkowo u osób 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/kg mc.). Tak więc zmiany farmakokinetyki flukonazolu u osób w podeszłym wieku wynikają prawdopodobnie z osłabionej czynności nerek, charakterystycznej dla tej grupy pacjentów. Wykresy rzeczywistych okresów półtrwania leku w fazie eliminacji w stosunku do wartości klirensu kreatyniny u 21 z 22 pacjentów z różnego stopnia niewydolnością nerek mieściły się w 95% przedziale ufności wykresów wartości przewidywanych u osób z prawidłową czynnością nerek. Wyniki te są zgodne z hipotezą, według której większe, w stosunku do młodych osobników płci męskiej, wartości parametrów farmakokinetycznych, obserwowane u osób starszych, wynikają z pogorszenia czynności nerek typowego dla osób w podeszłym wieku.

### **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 2-7-krotnie więcej niż dawka zalecana u ludzi). U samców szczurów otrzymujących 5 lub 10 mg/kg mc./dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych.

#### Mutagenność

Wyniki testów mutagenności flukonazolu z aktywacją metaboliczną lub bez, przeprowadzone z zastosowaniem 4 szczepów bakterii *Salmonella typhimurium* oraz komórek chłoniaka myszy L5178Y, były negatywne. Badania cytoogenetyczne *in vivo* (mysie komórki szpiku po doustnym podaniu flukonazolu) i *in vitro* (ludzkie limfocyty narażone na działanie flukonazolu w dawce 1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) nie wykazały mutacji chromosomalnych.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Flukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano doustne 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**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Sodu laurylosiarczan  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

*Kapsułka:*

*wieczko:*

Tytanu dwutlenek (E171)  
Sodu laurylosiarczan  
Żelatyna  
Woda

*korpus:*

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Sodu laurylosiarczan  
Żelatyna  
Woda

*tusz:*

Szelak  
Żelaza tlenek żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Blister PVC/PVDC-Aluminium w tekturowym pudełku z ulotką.  
1 opakowanie: 7 kapsułek.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

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

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o. o.  
ul. Partyzancka 133/151  
95-200 Pabianice  
tel. (42) 22-53-100  
aflofarm@aflofarm.pl

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

Pozwolenie nr: 26106

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 listopada 2020 r.

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