

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluconazole Aurovitas, 100 mg, kapsułki, twarde

Fluconazole Aurovitas, 200 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fluconazole Aurovitas, 100 mg, kapsułki, twarde

Jedna kapsułka, twarda zawiera 100 mg flukonazolu (*Fluconazolium*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 101,12 mg laktozy na kapsułkę, twardą.

Fluconazole Aurovitas, 200 mg, kapsułki, twarde

Jedna kapsułka, twarda zawiera 200 mg flukonazolu (*Fluconazolium*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 202,24 mg laktozy na kapsułkę, twardą.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Fluconazole Aurovitas, 100 mg, kapsułki, twarde

Kapsułki żelatynowe twarde, rozmiar „2”, wypełnione białym lub prawie białym proszkiem, z nadrukiem „FL” na białym lub prawie białym nieprzezroczystym wieczku kapsułki i „100” na białym lub prawie białym nieprzezroczystym korpusie kapsułki, wykonanym żółtym tuszem.

Fluconazole Aurovitas, 200 mg, kapsułki, twarde

Kapsułki żelatynowe twarde, rozmiar „0”, wypełnione białym lub prawie białym proszkiem, z nadrukiem „FL” na białym lub prawie białym nieprzezroczystym wieczku kapsułki i „200” na białym lub prawie białym nieprzezroczystym korpusie kapsułki, wykonanym żółtym tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fluconazole Aurovitas jest wskazany w leczeniu wymienionych poniżej zakażeń grzybiczych (patrz punkt 5.1).

Fluconazole Aurovitas 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 (związane ze stosowaniem protez zębowych), w przypadku gdy higiena jamy ustnej lub leczenie miejscowe są niewystarczające;
- drożdżycza pochwy, ostra lub nawracająca, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;

- drożdżakowego zapalenia żołądki, w przypadku 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.

Fluconazole Aurovitas jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w zapobieganiu następującym zakażeniom:

- nawroty kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów;
- nawroty drożdżakowego zapalenia błony śluzowej 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 krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkt 5.1)].

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

Fluconazole Aurovitas 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. Fluconazole Aurovitas 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 należy odpowiednio dostosować dostępne leczenie.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku braku możliwości osiągnięcia wymaganego dawkowania za pomocą kapsulek o tej mocy, na rynku dostępne są inne produkty lecznicze zawierające flukonazol w postaci kapsulek o innych mocach, które można zastosować w tym celu.

Dawkowanie

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

Wskazania	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Kryptokokoza	- Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	Dawka nasycająca: 400 mg w pierwszej dobie. Następna dawka: 200 mg do 400 mg na dobę
		Zwykle 6 do 8 tygodni. 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
Kokcydiodomikoza		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
Kandydozy inwazyjne		Dawka nasycająca: 800 mg w pierwszej dobie. 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
Leczenie kandydozy błon śluzowych	- Kandydoza jamy ustnej	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg w pierwszej dobie. 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. 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. 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. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności

			układu immunologicznego
Zapobieganie nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej u pacjentów zarażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów	- Kandydoza jamy ustnej	100 mg do 200 na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego
	- Kandydoza przełyku	100 mg do 200 na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego
Kandydoza narządów płciowych	- Ostra drożdżycza pochwy - 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
Grzybice skóry	- Grzybica stóp - Grzybica tułowia - Grzybica podudzi - Drożdżycza 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
Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią		200 mg do 400 mg raz na dobę	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 ³

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 (w tym u dzieci i młodzieży) z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących wielokrotne dawki flukonazolu, na początku należy podać dawkę od 50 mg do 400 mg, bazując na zalecanej dla danego wskazania dawce dobowej. Po podaniu tej początkowej dawki nasycającej, dawkę dobową (zgodnie ze wskazaniem) należy ustalić na podstawie poniższej tabeli:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Procent dawki zalecanej
> 50	100%
≤ 50 (bez dializ)	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. Fluconazole Aurovitas 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 (0 do 27 dni), u których często czynność nerek nie jest w pełni rozwinięta – patrz poniżej).

Noworodki, niemowlęta i dzieci (w wieku od 28 dni do 11 lat)

Wskazanie	Dawkowanie	Zalecenia
- Kandydoza błon śluzowych	Dawka początkowa: 6 mg/kg mc. Następna dawka: 3 mg/kg mc. na dobę	Dawkę początkową można stosować w pierwszym dniu leczenia w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi
- Kandydozy inwazyjne - 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 najbardziej odpowiednie. Dane kliniczne wskazują, że klirens flukonazolu u dzieci jest większy niż u dorosłych. Dawki 100 mg, 200 mg i 400 mg u dorosłych odpowiadają dawkom 3 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. i 12 mg/kg mc. u dzieci, umożliwiającym uzyskanie porównywalnego stopnia narażenia.

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. Istnieją nieliczne dane farmakokinetyczne potwierdzające podany sposób stosowania u noworodków (patrz punkt 5.2).

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

Sposób podawania

Flukonazol można podawać w postaci doustnej (kapsułki oraz proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) lub dożylniej (roztwór do infuzji); droga podania zależy od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zmiany drogi podania z dożylniej na doustną i odwrotnie, nie jest konieczna zmiana dawki dobowej.

Lekarz powinien przepisać najbardziej odpowiednią postać farmaceutyczną i moc w zależności od wieku, masy ciała i dawki. Kapsułka nie jest przystosowana do stosowania u niemowląt i małych dzieci. Dostępne są inne postacie farmaceutyczne flukonazolu, które są bardziej odpowiednie w tej populacji.

Kapsułki należy połykać w całości, niezależnie od przyjmowanych posiłków.

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 jednoczesne podawanie terfenadyny pacjentom otrzymującym flukonazol w dawkach wielokrotnych, wynoszących 400 mg na dobę lub więcej.
- Jednoczesne stosowanie innych leków, które wydłużają odcinek QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (izoenzym CYP3A4), takich jak: cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna oraz erytromycyna, jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol (patrz punkty 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 wyzdowień był mniejszy niż 20%. Dlatego produktu Fluconazole Aurovitas 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, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Kandydozy:

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*.

Głębokie grzybice endemiczne

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

Nerki

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

Niewydolność kory nadnerczy

Wiadomo, że ketokonazol powoduje niewydolność kory nadnerczy, co również może, choć rzadko, dotyczyć flukonazolu. Niewydolność kory nadnerczy związana z jednoczesnym leczeniem prednizonem, patrz punkt 4.5 „Flukonazol może wpływać na działanie innych leków”.

Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Fluconazole Aurovitas u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie produktu Fluconazole Aurovitas wiązało się rzadko z ciężkim toksycznym uszkodzeniem wątroby, w tym ze skutkiem śmiertelnym, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi. W przypadkach hepatotoksycznego działania flukonazolu nie obserwowano jednoznacznego związku z całkowitą dawką dobową leku, długością terapii oraz z płcią ani wiekiem pacjentów. Działanie hepatotoksyczne flukonazolu zwykle 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). Stosowanie flukonazolu należy niezwłocznie przerwać, a pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, wiązało się z wydłużeniem odcinka QT w zapisie elektrokardiogramu. Flukonazol powoduje wydłużenie odcinka QT poprzez inhibicję dokomórkowych, prostowniczych kanałów potasowych (Ikr – ang. Rectifier Potassium Channel).

Wydłużenie odcinka QT spowodowane przez inne produkty lecznicze (takie jak amiodaron) może zostać wzmocnione poprzez hamowanie cytochromu P450 (CYP) 3A4. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących produkt Fluconazole Aurovitas bardzo rzadko notowano wydłużenie odcinka 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 wystąpienia zagrażających życiu arytmii komorowych i *torsade de pointes*.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Fluconazole Aurovitas u pacjentów, u których występują powyższe czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie innych leków wydłużających odcinek 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 odcinek 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 toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella). 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 flukonazolu. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjenta leczonego flukonazolem z powodu inwazyjnego, układowego zakażenia grzybiczego, pacjenta należy uważnie obserwować; w razie wystąpienia zmian pęcherzowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.

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 umiarkowanym inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4. Ponadto jest również silnym inhibitorem CYP2C19. Należy monitorować pacjentów przyjmujących jednocześnie produkt Fluconazole Aurovitas 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 o znanym działaniu

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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na każdą kapsułkę, 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: Raportowano o przypadkach zaburzeń serca, w tym zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, u pacjentów otrzymujących flukonazol razem z cyzaprydem. Wyniki kontrolowanego badania dowiodły, że równoczesne przyjmowanie flukonazolu w dawce dobowej 200 mg i cyzaprydu w dawce 20 mg cztery razy na dobę prowadzi do znaczącego wzrostu stężenia cyzaprydu w osoczu krwi i wydłużenia odcinka QT. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z cyzaprydem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Terfenadyna: Ze względu na wystąpienie ciężkich zaburzeń rytmu serca, wtórnie do wydłużenia odcinka QTc u pacjentów otrzymujących azolowe leki przeciwgrzybicze razem z terfenadyną, przeprowadzono badania interakcji. W badaniu z zastosowaniem 200 mg flukonazolu na dobę nie wykazano wydłużenia odcinka QTc. Inne badanie z zastosowaniem 400 mg i 800 mg flukonazolu na dobę wykazało, że flukonazol w dawce 400 mg na dobę lub w większej powoduje znaczne zwiększenie stężenia terfenadyny w osoczu, jeśli oba produkty lecznicze są przyjmowane jednocześnie. Jednoczesne stosowanie terfenadyny oraz flukonazolu w dawce 400 mg lub większej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie terfenadyny oraz flukonazolu w dawce poniżej 400 mg na dobę, należy ściśle kontrolować.

Astemizol: Podawanie flukonazolu z astemizolem może spowodować obniżenie klirensu astemizolu. Powstałe zwiększone stężenie astemizolu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odcinka QT i rzadkich przypadków zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu oraz astemizolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pimozyd: Mimo braku badań *in vitro* lub *in vivo*, jednoczesne stosowanie flukonazolu oraz pimozydu może spowodować zahamowanie metabolizmu pimozydu. Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odcinka QT i rzadkich przypadków zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu oraz 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 odcinka QT oraz rzadko z wystąpieniem 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 kardiotoksyczności (wydłużenie odcinka 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 jest niezalecane:

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

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem, powinno odbywać się z zachowaniem ostrożności:

Amiodaron: Jednoczesne stosowanie flukonazolu z amiodaronem może powodować wydłużenie odcinka QT. Należy zachować ostrożność, jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie flukonazolu i amiodaronu, zwłaszcza przy większej dawce flukonazolu (800 mg).

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

Leki mogące wpływać na działanie flukonazolu:

Rifampicyna: Jednoczesne przyjmowanie flukonazolu i rifampicyny powoduje zmniejszenie pola pod krzywą AUC flukonazolu o 25% i skrócenie okresu półtrwania flukonazolu o 20%. W przypadkach jednoczesnego stosowania rifampicyny należy rozważyć zwiększenie dawki flukonazolu.

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 interakcji farmakokinetycznych jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek hydrochlorotiazylu zdrowym ochotnikom przyjmującym flukonazol powodowało zwiększenie stężenia flukonazolu w osoczu krwi o 40%. Nasilenie interakcji nie powinno wymagać zmiany schematu dawkowania flukonazolu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki moczopędne.

Flukonazol może wpływać na działanie innych leków

Flukonazol jest umiarkowanym inhibitorem izoenzymów 2C9 i 3A4 cytochromu P450 (CYP). Flukonazol jest również silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Oprócz obserwowanych (udokumentowanych) interakcji, wymienionych poniżej, istnieje ryzyko zwiększonych stężeń w osoczu leków metabolizowanych przez CYP2C9, CYP2C19 lub CYP3A4, jeśli są podawane jednocześnie z flukonazolem. Dlatego też jednoczesne podawanie tych leków należy stosować z rozważą, a pacjenta uważnie obserwować. Ze względu na długi okres półtrwania flukonazolu jego działanie hamujące enzymy może utrzymywać się przez 4 do 5 dni od zakończenia leczenia flukonazolem (patrz punkt 4.3).

Abrocetyninib: Flukonazol (inhibitor CYP2C19, 2C9, 3A4) zwiększał narażenie na aktywne ugrupowanie abrocetyninibu o 155%. W przypadku jednoczesnego podawania z flukonazolem należy dostosować dawkę abrocetyninibu zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych abrocetyninibu.

Alfentanył: W trakcie jednoczesnego stosowania u zdrowych ochotników flukonazolu (400 mg) oraz alfentanylu podawanego dożylnie (20 µg/kg mc.), AUC₁₀ 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 u zakażonych myszy z prawidłową i osłabioną czynnością układu odpornościowego wykazało następujące wyniki: niewielkie addycyjne działanie przeciwgrzybicze w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *C. albicans*, brak interakcji w przypadku zakażenia wewnątrzczaszkowego przez *Cryptococcus neoformans* oraz antagonizm obu leków w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *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, krwimocz i smoliste stolce) wraz z wydłużeniem się czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących flukonazol i warfarynę. W czasie jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy wydłużył się 2-krotnie, prawdopodobnie z

uwagi na hamowanie metabolizmu warfaryny przez izoenzym CYP2C9. U osób przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny lub indanedion z flukonazolem należy kontrolować czas protrombinowy. Może być konieczne zmodyfikowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.

Benzodiazepiny (krótko działające), np. midazolam, triazolam: Po podaniu doustnym midazolamu, flukonazol znacznie 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: 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 kanału wapniowego: Niektóre leki z grupy wybiórczych antagonistów kanału wapniowego, pochodne dihydropirydyny (nifedypina, isradypina, amlodypina, werapamil i felodypina), są metabolizowane przez CYP3A4. Flukonazol może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na działanie antagonistów wapnia. Zaleca się częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych.

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

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

Fentanyl: Zanotowano jeden przypadek śmiertelny, prawdopodobnie w wyniku interakcji 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 (zależnie od dawki) 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 (zmniejszony metabolizm wątrobowy statyn). 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 i (lub) rabdomiolizę, należy przerwać stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Może być konieczne stosowanie mniejszych dawek inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi przepisywania statyn.

Ibrutynib:

Umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak flukonazol, zwiększają stężenie ibrutynibu w osoczu i mogą zwiększać ryzyko toksyczności. Jeśli nie można uniknąć połączenia, należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) przez cały okres stosowania inhibitora i zapewnić

ściłą obserwację kliniczną.

Iwakaftor (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z tej samej grupy terapeutycznej):

Jednoczesne podawanie z iwakaftorem, wzmacniaczem przeźbłonowego regulatora przewodnictwa mukowiscydozy (CFTR), 3-krotnie zwiększyło ekspozycję na iwakaftor, a ekspozycję na hydroksymetylo-iwakaftor (M1) - 1,9-krotnie. Konieczne jest zmniejszenie dawki iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu), zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi przepisywania iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu).

Olaparyb: Umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak flukonazol, zwiększają stężenie olaparybu w osoczu; jednoczesne stosowanie nie jest zalecane. Jeśli nie można uniknąć tego połączenia, należy ograniczyć dawkę olaparybu do 200 mg dwa razy na dobę.

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. na 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.

Lurazydon. Umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak flukonazol, mogą zwiększać stężenie lurazydonu w osoczu. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zmniejszyć dawkę lurazydonu zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi przepisywania lurazydonu.

Metadon: Flukonazol może zwiększać stężenie metadonu w surowicy. Może być konieczne dostosowanie dawki metadonu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: 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, flukonazol może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na inne

NLPZ metabolizowane z udziałem CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zaleca się często kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane oraz objawy toksyczności NLPZ. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków może być konieczna 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 AUC₂₄ fenytoiny o odpowiednio 75% oraz C_{min} o 128%. Podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną należy monitorować jej stężenia w surowicy, w celu uniknięcia toksycznego działania fenytoiny.

Prednizon: Notowano 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 i prednizonem 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%. Notowano 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.

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

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.

Tofacitinib: Ekspozycja na tofacitinib jest zwiększona, gdy tofacitinib jest podawany jednocześnie z lekami, które powodują zarówno umiarkowane hamowanie CYP3A4, jak i silne hamowanie CYP2C19 (np. flukonazol). Dlatego zaleca się zmniejszenie dawki tofacytynibu do 5 mg raz na dobę przy jednoczesnym stosowaniu z tymi lekami.

Tolwaptan: Ekspozycja na tolwaptan jest znacznie zwiększona (200% AUC; 80% C_{max}), gdy tolwaptan, substrat CYP3A4, jest podawany razem z flukonazolem, umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, z ryzykiem znacznego zwiększenia działań niepożądanych, szczególnie znacznej diurezy, odwodnienia i ostrej niewydolności nerek. W przypadku jednoczesnego stosowania dawkę tolwaptanu należy zmniejszyć zgodnie z zaleceniami zawartymi w informacjach dotyczących tolwaptanu, a pacjenta należy często monitorować pod kątem wszelkich działań niepożądanych związanych z tolwaptanem.

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 spowodowanej przez hamujące działanie na CYP3A4.

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

Worykonazol: (Inhibitor 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_{τ} 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 pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu podanej doustnie, 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 etynyloestradolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Tak więc stosowanie flukonazolu w tych dawkach wydaje się nie mieć wpływu na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentkę o zagrożeniu dla płodu.

Po podaniu pojedynczej dawki, a przed zajściem w ciążę, zaleca się co najmniej tygodniowy (odpowiadający 5–6 okresom półtrwania) okres wypłukiwania leku (patrz punkt 5.2).

Podczas dłuższej terapii u kobiet w wieku rozrodczym można rozważyć stosowanie antykoncepcji w okresie leczenia i przez tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.

Ciąża

Badania obserwacyjne świadczą o zwiększonym ryzyku poronienia samoistnego w pierwszym i (lub) drugim trymestrze ciąży u kobiet leczonych flukonazolem w porównaniu z kobietami niestosującymi takiego leczenia lub stosującymi w tym samym okresie leki azolowe miejscowo.

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 przypadkom 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.

Dostępne badania epidemiologiczne dotyczące malformacji serca związanych ze stosowaniem flukonazolu w okresie ciąży, dostarczają niejednoznacznych wyników. Metaanaliza pięciu badań obserwacyjnych obejmujących kilka tysięcy kobiet w ciąży narażonych na działanie flukonazolu w pierwszym trymestrze wskazuje jednak na 1,8 do 2-krotnego zwiększenie ryzyka malformacji serca w porównaniu z niestosowaniem flukonazolu i (lub) miejscowym stosowaniem leków azolowych.

W opisach przypadków podawano schemat wad wrodzonych u niemowląt, których matki otrzymywały w ciąży — w ramach leczenia kokcydioidomykozy — flukonazol w dużych dawkach (400–800 mg na dobę) przez co najmniej 3 miesiące. Wady wrodzone zaobserwowane u tych niemowląt obejmują krótkogłowie, dysplazję uszu, duże ciemiączko przednie, wygięcie kości udowej oraz zrost ramiennie-promieniowy. Związek przyczynowo- skutkowy między stosowaniem flukonazolu a występowaniem wad wrodzonych jest niepewny.

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 (patrz punkt 5.2). Karmienie piersią można kontynuować po podaniu pojedynczej dawki flukonazolu wynoszącej 150 mg. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu lub po zastosowaniu dużej dawki. Należy rozważyć korzyści rozwojowe i zdrowotne karmienia piersią, a także kliniczne zapotrzebowanie matki na flukonazol i wszelkie potencjalne niekorzystne skutki działania flukonazolu na dziecko karmione piersią lub związane z tym schorzenia matki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu Fluconazole Aurovitas na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania produktu Fluconazole Aurovitas (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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W związku z leczeniem flukonazolem zgłaszano występowanie reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) są ból głowy, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie we krwi aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej we krwi oraz wysypka.

Podczas stosowania produktu Fluconazole Aurovitas 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	($< 1/10\ 000$)
Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			anafilaksja	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie łaknienia	hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia	
Zaburzenia psychiczne		bezsennaść, 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 odcinka QT (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, wymioty, biegunka,	zaparcia, niestrawność, wzdęcia,		

	nudności	suchość w jamie ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności: aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), aminotransferazy asparaginianowej (patrz punkt 4.4), fosfatazy alkalicznej we krwi (patrz punkt 4.4)	cholestaza (patrz punkt 4.4), 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)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (patrz punkt 4.4)	wysypka polekowa* (patrz punkt 4.4), pokrzywka (patrz punkt 4.4), świąd, zwiększona potliwość	toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) (patrz punkt 4.4), zespół Stevensa- Johnsona (patrz punkt 4.4), ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz punkt 4.4), złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczyńioruchowy, obrzęk twarzy, łysienie	reakcja na leki z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug rash with eosinophilia and systemic syndrome, DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśni		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu z objawami w postaci omamów i zachowań paranoidalnych zgłaszanych jednocześnie.

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: Lek przeciwgrzybiczy do stosowania ogólnego, pochodne triazolu i tetrazolu.

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 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 powszechne klinicznie szczepy *Candida* (w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*), *C. glabrata* wykazuje zmniejszoną wrażliwość na flukonazol, podczas gdy *C. krusei* i *C. auris* są odporne na flukonazol. MIC i epidemiologiczna wartość odcięcia (ECOFF) flukonazolu dla *C. guilliermondii* są wyższe niż dla *C. albicans*.

Flukonazol działa również przeciwgrzybiczo *in vitro* na *Cryptococcus neoformans* i *Cr. 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 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.

U zwykle podatnych gatunków *Candida* najczęściej spotykanym mechanizmem rozwoju oporności są enzymy docelowe azoli, które są odpowiedzialne za biosyntezę ergosterolu. Oporność może być spowodowana mutacją, zwiększoną produkcją enzymu, mechanizmami wpływu leków lub rozwojem szlaków kompensacyjnych.

Zgłaszano przypadki nadkażeń wywołanych przez gatunki *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. Mechanizmy oporności nie zostały w pełni wyjaśnione u niektórych wewnętrznie opornych (*C. krusei*) lub od niedawna pojawiających się (*C. auris*) gatunków *Candida*.

Stężenia graniczne (zgodnie z EUCAST)

Na podstawie danych pochodzących z 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 rationale document (2020)-version 3] w dokumencie European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint – tabele do interpretacji MIC, wersja 10.0, ważna od 2020-02-04. 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>) w mg/L						Stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem ^A S</R> w mg/L
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Wrażliwe, R = Oporne

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

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

* = Całość *C. glabrata* należy do I kategorii. Wartości MIC przeciwko *C. glabrata* należy interpretować jako odporne, gdy przekraczają 16 mg/L. Kategoria wrażliwości ($\leq 0,001$ mg/L) pozwala na uniknięcie błędnej klasyfikacji szczepów „I” jako szczepów „S”. I - wrażliwy, zwiększona ekspozycja: drobnoustrój jest klasyfikowany jako wrażliwy, zwiększone narażenie, gdy istnieje wysokie prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego, ponieważ ekspozycja na środek jest zwiększona poprzez dostosowanie schematu dawkowania lub przez jego stężenie w miejscu zakażenia.

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 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 umiarkowanym inhibitorem izoenzymów CYP2C9 oraz CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Flukonazol jest również silnym 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 podczas laktacji

W badaniu farmakokinetycznym u dziesięciu kobiet karmiących piersią, które czasowo lub na stałe

przestały karmić piersią swoje dzieci, oceniano stężenie flukonazolu w osoczu i mleku matki przez 48 godzin po podaniu pojedynczej dawki 150 mg flukonazolu. Flukonazol wykryto w mleku matek w średnim stężeniu wynoszącym około 98% stężenia produktu wykrytego w ich osoczu. Średnia wartość maksymalna stężenia w mleku matek wynosiła 2,61 mg/l po 5,2 godzinach od podania dawki. Szacowana dobową dawką flukonazolu dla niemowląt podana w mleku ludzkim (przy założeniu średniego spożycia mleka 150 ml/kg na dobę) na podstawie średniej wartości maksymalnego stężenia w mleku wynosi 0,39 mg/kg na dobę, co stanowi około 40% zalecanej dawki dla noworodków (< 2 tygodnie) lub 13% zalecanej dawki dla niemowląt w kandydozie błony śluzowej.

Właściwości farmakokinetyczne u dzieci

Dane farmakokinetyczne zostały ocenione w pięciu badaniach z udziałem 113 dzieci: 2 badaniach po podaniu pojedynczej dawki, 2 badaniach po podaniu wielokrotnym, i 1 badaniu u wcześniaków. Danych z jednego badania nie można było interpretować ze względu na zmiany wprowadzone w składzie leku w trakcie trwania badania. Dodatkowe dane uzyskano z badania pacjentów, u których lek stosowano ze względów humanitarnych (ang. compassionate use study).

U dzieci w wieku od 9 miesięcy do 15 lat otrzymujących doustnie 2-8 mg flukonazolu/kg mc., wartość AUC wynosiła 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 wynosił między 15 a 18 godzin, a objętości dystrybucji w przybliżeniu 880 ml/kg po podaniu dawek wielokrotnych. Dłuższy okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza, wynoszący w przybliżeniu 24 godziny, zaobserwowano po podaniu dawki pojedynczej. Porównywalne wartości okresu półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 3 mg/kg mc. obserwowano u dzieci w wieku 11 dni do 11 miesięcy. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 ml/kg.

Doświadczenie podawania flukonazolu noworodkom jest ograniczone do badań farmakokinetycznych na wcześniakach. Średnia wieku podczas podania pierwszej dawki wynosiła 24 godziny (zakres 9-36 godz.) a średnia waga urodzeniowa 0,9 kg (zakres 0,75-1,10 kg) dla 12 wcześniaków przy średnim czasie trwania ciąży wynoszącym około 28 tygodni. Siedmiu pacjentów ukończyło protokół badania. Podano maksymalnie pięć 6 mg/kg wlewoń dożylnych flukonazolu, co 72 godziny. Średni okres półtrwania (godz.) wynosił 74 (zakres 44-185) w pierwszym dniu, zmniejszając się w czasie do średniej wartości wynoszącej 53 (zakres 30-131) w 7 dniu oraz 47 (zakres 27-68) w 13 dniu. Obszar pod krzywą ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) wynosił 271 (zakres 173-385) w pierwszym dniu wzrastając do średniej wartości 490 (zakres 292-734) w 7 dniu i malejąc do średniej wartości 360 (zakres 167-566) w 13 dniu. Objętość dystrybucji (ml/kg) wynosiła 1183 (zakres 1070-1470) w pierwszym dniu, wzrastając w czasie do średniej wartości 1184 (zakres 510-2130) w 7 dniu i 1328 (zakres 1040-1680) w 13 dniu.

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_{max} wyniosło 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ po upływie 1,3 godziny od podania dawki. Średnie wartości AUC wyniosły 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 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.

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

Mutageneza

Flukonazol, z aktywacją metaboliczną lub bez, był ujemny w testach na mutagenność w 4 szczepach *Salmonella typhimurium* oraz w mysim układzie chłoniaka L5178Y. Badania cytogenetyczne *in vivo* (mysie komórki szpiku kostnego po doustnym podaniu flukonazolu) i *in vitro* (ludzkie limfocyty narażone na flukonazol w dawce 1000 µg/ml) nie wykazały żadnych 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 kukurydziana
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)
Sodu laurylosiarczan
Żelatyna

Tusz

Szelak
Żelaza tlenek żółty (E 172)

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

Lek Fluconazole Aurovitas jest dostępny w blisterach z folii PVC/PVDC/Aluminium, pakowanych w tekturowe pudełka.

Wielkości opakowań:

1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 i 500 kapsułek, twardych.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26585
Pozwolenie nr: 26586

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-08-17

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.02.2024