

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluconazol - 1 A Pharma 200 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera 200 mg flukonazolu (*Fluconazolum*).

Substancje pomocnicze:

1 kapsułka twarda zawiera 195 mg laktozy jednowodnej i 0,15% czerwieni koszenilowej w otoczce kapsułki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Część górna: purpurowa, część dolna: biała, z nadrukiem (FC 200)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grzybic wywołanych przez drożdżaki (*Candida* i *Cryptococcus*), w szczególności:

- kandydoza układowa, w tym kandydemia, kandyduria, kandydoza rozsiana i inne postacie inwazyjne, zwłaszcza u pacjentów, u których istnieje ryzyko kandydozy mogącej zagrażać życiu, takiej jak zakażenia otrzewnej, płuc i dróg moczowych. Flukonazol w kapsułkach można stosować u pacjentów z nowotworami złośliwymi, u pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej oraz pacjentów poddawanych leczeniu cytostatycznemu lub immunosupresyjnemu;
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
Leczyć można również pacjentów ze zmniejszoną odpornością (np. chorych na AIDS lub biorców przeszczepów narządowych).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dawkowanie produktu Fluconazol - 1 A Pharma w postaci kapsułek twardych ustala się w zależności od rodzaju i ciężkości zakażenia, wrażliwości patogenu (patogenów), a także od wieku, masy ciała i czynności nerek pacjenta. Zależnie od stanu pacjenta można rozpocząć podawanie leku drogą doustną lub pozajelitową.

Leczenie zakażeń, w których konieczne jest podawanie dawek wielokrotnych, należy kontynuować dopóki parametry kliniczne lub wyniki badań laboratoryjnych nie wykażą, że czynne zakażenie grzybicze ustąpiło. Niedostateczny czas leczenia może prowadzić do nawrotu zakażenia.

Flukonazol jest dostępny w postaciach do podawania doustnego i w postaci roztworów do infuzji. Podczas zmiany drogi podania z dożylną na doustną lub odwrotnie nie jest konieczna zmiana dawki dobowej.

Sposób podawania

Kapsułki twarde należy przyjmować bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu. Można je zażywać przed jedzeniem lub podczas posiłku.

Stosowanie u dorosłych

Kandydozy układowe

Dobowa dawka stosowana w leczeniu kandydozy i innych inwazyjnych zakażeń drożdżakami wynosi 400 do 800 mg w pierwszym dniu leczenia, a następnie od 200 do 400 mg. Dawka zależy od rodzaju i ciężkości zakażenia. W większości przypadków preferowane może być podanie dawki nasycającej 800 mg w pierwszym dniu leczenia, a następnie dawki 400 mg na dobę w kolejnych dniach leczenia. Czas leczenia (często do kilku tygodni) zależy od odpowiedzi klinicznej.

Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych:

Leczenie flukonazolem rozpoczyna się zazwyczaj od dawki 400 mg raz na dobę w pierwszym dniu, a następnie kontynuuje dawką 200 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę należy zwiększyć do 400 mg raz na dobę i stosować ją przez cały okres leczenia.

Leczenie trwa na ogół 6-8 tygodni.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku bez oznak zaburzeń czynności nerek obowiązują standardowe zalecenia dotyczące dawkowania. Jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 50 ml/min, dawkę należy dostosować zgodnie z wytycznymi dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz niżej).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Fluconazol w postaci kapsułek nie jest odpowiedni dla dzieci w wieku poniżej 5-6 lat, ze względu na możliwe trudności połknięciu kapsułki. Ponadto kapsułki nie zawsze umożliwiają właściwe dostosowanie dawki do masy ciała. Postaciami farmaceutycznymi szczególnie zalecanymi do stosowania doustnego u dzieci, są roztwór doustny i proszek lub granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Podobnie jak podczas analogicznych zakażeń u dorosłych, czas leczenia ustala się w zależności od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej. Flukonazol w kapsułkach twardych podaje się w pojedynczej dawce dobowej.

U dzieci nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 400 mg. Dawkowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek - patrz punkt „Pacjenci (dorośli i dzieci) z zaburzeniami czynności nerek”.

Dzieci w wieku powyżej 4 tygodni

W leczeniu kandydozy układowej i zakażeń kryptokokowych zalecana dawka wynosi 6 do 12 mg/kg mc./dobę., zależnie od ciężkości zakażenia

Dzieci w wieku 4 tygodni lub młodsze

U noworodków wydalanie flukonazolu przebiega powoli. W pierwszych dwóch tygodniach życia należy stosować taką samą dawkę w mg/kg mc., jak u dzieci starszych, ale podawaną co 72 godziny. Nie należy przekraczać dawki maksymalnej 12 mg/kg mc., podawanej co 72 godziny.

W 3. i 4. tygodniu życia taką samą dawkę należy podawać co 48 godzin. Nie należy przekraczać dawki maksymalnej 12 mg/kg mc., podawanej co 48 godzin. Istnieje niewiele danych farmakokinetycznych, potwierdzających zasadność takiego dawkowania flukonazolu u noworodków urodzonych o czasie (patrz punkt 5.2).

Nie badano farmakokinetyki flukonazolu u dzieci z niewydolnością nerek.

Pacjenci (dorośli i dzieci) z zaburzeniami czynności nerek

Flukonazol jest wydalany głównie w moczu w postaci niezmienionej. Jeśli w leczeniu stosuje się pojedynczą dawkę leku, modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jeśli stosuje się więcej niż jedną dawkę flukonazolu w kapsułkach, pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) należy podawać w pierwszym dniu leczenia dawkę początkową pomiędzy 50 mg na dobę a 400 mg na dobę. Następnie odstępy między kolejnymi dawkami lub dawkę dobową w określonym wskazaniu należy następująco dostosować, w zależności od klirensu kreatyniny:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Procent zalecanej dawki
>50	100%
11-50 (bez dializoterapii)	50% lub co 48 godzin 100%
Regularna dializoterapia	100% po każdej sesji dializy

Klirens kreatyniny oblicza się następująco:

U mężczyzn:

$$\frac{\text{masa ciała w kg} \times (140 - \text{wiek w latach})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/100 ml)}}$$

U kobiet:

powyższa wartość $\times 0,85$

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na flukonazol, na inne pochodne azolowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie podawać flukonazolu w skojarzeniu z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QT i są metabolizowane przez CYP3A4, takimi jak cyzapryd, astemizol, terfenadyna, pimozyd i chinidyna (patrz także punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rzadko, głównie u pacjentów z poważnymi chorobami podstawowymi, opisywano ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby, w tym prowadzące do zgonu. Nie zaobserwowano wyraźnej zależności między działaniem hepatotoksycznym, a całkowitą dawką dobową flukonazolu, czasem leczenia, płcią lub wiekiem pacjenta. Ryzyko toksycznego działania na wątrobę jest zwiększone u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki, które zaburzają czynność wątroby. Należy uważnie monitorować pacjentów, u których w trakcie leczenia pojawiły się nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby lub u których nastąpiło znaczące zwiększenie nieprawidłowych parametrów stwierdzanych wcześniej. Jeśli leczenie jest kontynuowane u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w trakcie stosowania flukonazolu, należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby. W większości przypadków toksyczne uszkodzenie wątroby ustępowało po przerwaniu leczenia.

Stosowanie niektórych azoli wiązało się z wydłużeniem odstępu QT. Rzadko notowano przypadki zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* w trakcie leczenia flukonazolem. Mimo że związek między stosowaniem flukonazolu a wydłużeniem odstępu QT nie został formalnie ustalony, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują stany mogące sprzyjać wystąpieniu zaburzeń rytmu, takie jak:

- wrodzone lub nabyte udokumentowane wydłużenie odstępu QT
- kardiomiopatia, zwłaszcza z występującą jednocześnie niewydolnością serca
- bradykardia zatokowa
- istniejące objawowe zaburzenia rytmu serca
- jednoczesne stosowanie leków, które nie są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, ale wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.5)
- jednoczesne stosowanie leków, które podawane równocześnie z lekami przeciwwarytmicznymi klasy IA lub III wydłużają odstęp QT. Stan pacjenta należy ściśle kontrolować, w tym wykonywać badaniem EKG (patrz punkt 4.3 i punkt 4.5).

Przed rozpoczęciem leczenia flukonazolem należy skorygować zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia.

Wykazano, że halofantryna stosowana w zalecanych dawkach leczniczych wydłuża odstęp QTc i jest substratem CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania flukonazolu i halofantryny.

Podczas leczenia flukonazolem rzadko występowały złuszczone reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Pacjenci z AIDS są bardziej podatni na rozwój ciężkich skórnych reakcji na różne leki. Jeśli u pacjenta, leczonego z powodu powierzchownego zakażenia grzybiczego, wystąpi wysypka, którą uzna się za związaną ze stosowaniem flukonazolu, należy przerwać dalsze podawanie leku. Jeśli wysypka wystąpi u pacjenta z inwazyjnym lub układowym zakażeniem grzybiczym, należy ściśle obserwować stan kliniczny i odstawić flukonazol, jeśli wystąpią zmiany pęcherzowe lub rumień wielopostaciowy.

Podczas stosowania flukonazolu rzadko opisywano reakcje anafilaktyczne, w tym obrzęk naczynioruchowy. Reakcje anafilaktyczne mogą postępować do groźnego dla życia wstrząsu, nawet po pierwszej dawce leku. Należy wówczas odstawić flukonazol i zastosować odpowiednie leczenie (np. leczenie przeciwwstrząsowe).

U kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji, jeśli wskazane jest leczenie trwające dłużej niż tydzień (patrz punkt 4.6).

Należy zmniejszyć dawkę flukonazolu, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 50 ml/min (patrz punkt 4.2).

Jeśli pacjent otrzymuje flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę jednocześnie z terfenadyną, konieczna jest ścisła obserwacja (patrz punkt 4.5).

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

Barwnik czerwień koszenilowa (E 124) może wywoływać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Flukonazol jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9 i umiarkowanie silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 układu cytochromu P450. Oprócz obserwowanych lub udokumentowanych interakcji wymienionych niżej, istnieje ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu innych leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP2C9 lub CYP3A4 (np. alkaloidy sporyszu, chinidyna) podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu. Z tego względu należy zawsze zachować ostrożność podczas stosowania takich połączeń i starannie kontrolować stan pacjentów. Hamowanie aktywności enzymatycznej przez flukonazol może utrzymywać się przez 4 do 5 dni po zakończeniu leczenia flukonazolem, ze względu na długi okres półtrwania leku.

Leki, z którymi jest przeciwwskazane jednoczesne stosowanie flukonazolu

Astemizol (substrat CYP3A4). Przedawkowanie astemizolu powodowało wydłużenie odstępu QT i ciężkie komorowe zaburzenia rytmu serca, zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes* i zatrzymanie czynności serca. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i astemizolu jest przeciwwskazane ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich, a nawet zakończonych zgonem zdarzeń sercowych.

Cyzapryd (substrat CYP3A4). Notowano zdarzenia dotyczące serca, w tym zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* u pacjentów otrzymujących flukonazol w skojarzeniu z cyzaprydem. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i cyzaprydu jest przeciwwskazane.

Terfenadyna (stosowana z flukonazolem w dawkach 400 mg lub większych; substrat CYP3A4). Przeprowadzono badania interakcji, ze względu na występowanie ciężkich zaburzeń rytmu serca na skutek wydłużenia odstępu QTc u pacjentów leczonych jednocześnie pochodnymi azolowymi i terfenadyną. Jedno badanie z zastosowaniem flukonazolu w dawce 200 mg na dobę nie wykazało wydłużenia odstępu QTc. W innym badaniu, w którym stosowano flukonazol w dawce dobowej 400 mg i 800 mg, wykazano, że flukonazol w dawkach co najmniej 400 mg na dobę znacząco zwiększa stężenie terfenadyny w osoczu podczas jednoczesnego stosowania obydwu leków. Jednoczesne leczenie terfenadyną i flukonazolem w dawkach 400 mg lub większych jest przeciwwskazane. Jeśli pacjent otrzymuje flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg, należy go uważnie kontrolować.

Leki wpływające na metabolizm flukonazolu

Hydrochlorotiazyd. W farmakokinetycznym badaniu interakcji u zdrowych ochotników, którzy otrzymywali jednocześnie flukonazol i wielokrotne dawki hydrochlorotiazydu, stężenia flukonazolu w osoczu zwiększały się o 40%. Taka zmiana nie powoduje zwykle konieczności zmiany dawki flukonazolu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki moczopędne, jednak lekarz powinien pamiętać o tej zależności.

Ryfampicyna (pobudza aktywność CYP450). Jednoczesne przyjmowanie flukonazolu i ryfampicyny powodowało zmniejszenie wartości AUC o 25% i skrócenie okresu półtrwania flukonazolu o 20%. U pacjentów otrzymujących jednocześnie ryfampicynę należy rozważyć zwiększenie dawki flukonazolu.

Wpływ flukonazolu na metabolizm innych leków

Alfentanyl (substrat CYP3A4). Jednoczesne przyjmowanie flukonazolu w dawce 400 mg i dożylny alfentanyl w dawce 20 µg/kg mc. powodowało u zdrowych ochotników około dwukrotne zwiększenie wartości AUC₁₀ alfentanilu i zmniejszenie klirensu o 55%, prawdopodobnie na skutek hamowania aktywności CYP3A4. Jeśli leki te stosuje się jednocześnie, może być konieczna modyfikacja dawki.

Amitryptylina. Kilka doniesień kazuistycznych opisywało zwiększenie stężenia amitryptyliny z objawami działania toksycznego typowego dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych podczas stosowania amitryptyliny w skojarzeniu z flukonazolem. Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu z nortryptyliną (czynnym metabolitem amitryptyliny) opisywano zwiększenie stężenia nortryptyliny. Ze względu na ryzyko działania toksycznego amitryptyliny należy rozważyć kontrolę stężenia amitryptyliny i w razie konieczności dostosowanie jej dawki.

Leki przeciwzakrzepowe (substraty CYP2C9). Wykazano, że przyjmowanie flukonazolu podczas leczenia warfaryną powoduje nawet dwukrotne wydłużenie czasu protrombinowego, prawdopodobnie na skutek hamowania metabolizmu warfaryny za pośrednictwem CYP2C9. U pacjentów leczonych pochodnymi kumaryny należy starannie kontrolować czas protrombinowy.

Leki przeciwretrowirusowe (substraty CYP3A4). Istnieją doniesienia o zwiększeniu stężeń w surowicy po jednoczesnym podaniu flukonazolu i leków przeciwretrowirusowych, takich jak newirapina.

Benzodiazepiny (substraty CYP3A4). Jednoczesne przyjmowanie flukonazolu w dawce 400 mg i doustnie midazolamu w dawce 7,5 mg powodowało 3,7-krotne zwiększenie wartości AUC i 2,2-krotne wydłużenie okresu półtrwania midazolamu. Flukonazol w dawce 100 mg na dobę podawany jednocześnie z doustnym triazolamem w dawce 0,25 mg powodował 2,5-krotne zwiększenie wartości AUC i 1,8-krotne wydłużenie okresu półtrwania triazolamu. Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu obserwowano nasilenie i wydłużenie działania triazolamu. Jeśli stosowanie benzodiazepin w skojarzeniu z flukonazolem jest konieczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki benzodiazepiny i starannie kontrolować stan pacjenta.

Antagoniści wapnia (substraty CYP3A4). Metabolizm niektórych antagonistów wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, m.in. nifedypiny, isradypiny, nikardypiny, amlodypiny i felodypiny, przebiega z udziałem izoenzymu CYP3A4. Doniesienia literaturowe dokumentują przypadki znacznych obrzęków obwodowych i (lub) zwiększonego stężenia antagonisty wapnia w surowicy podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu z felodypiną, isradypiną lub nifedypiną. Mogą również wystąpić interakcje z flukonazolem.

Karbamazepina (substrat CYP3A4). Ze względu na hamujące działanie flukonazolu na CYP3A4, jednoczesne stosowanie karbamazepiny i flukonazolu może być przyczyną zwiększenia stężenia karbamazepiny w osoczu. W piśmiennictwie istnieją doniesienia świadczące o nasileniu działań niepożądanych karbamazepiny, np. zaburzeń równowagi, niepewnego chodu i podwójnego widzenia. Dlatego w razie wystąpienia takich objawów należy skontrolować stężenie karbamazepiny w osoczu i w razie konieczności zmniejszyć dawkę.

Celekoksyb (substrat CYP2C9). W badaniu klinicznym jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg na dobę i celekoksylu w dawce 200 mg powodowało zwiększenie wartości AUC celekoksylu o 68%, a C_{max} o 134%. Uważa się, że ta interakcja jest spowodowana hamowaniem metabolizmu celekoksylu, przebiegającego z udziałem izoenzymu 2C9 układu cytochromu P450. U pacjentów leczonych jednocześnie flukonazolem zalecane jest zmniejszenie dawki celekoksylu o połowę.

Cyklosporyna (substrat CYP3A4). Wykazano występowanie klinicznie istotnych interakcji z cyklosporyną podczas stosowania flukonazolu w dawkach 200 mg lub większych. W badaniu farmakokinetycznym u pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali flukonazol w dawce 200 mg na dobę i cyklosporynę w dawce 2,7 mg/kg mc./dobę, wartość AUC cyklosporyny zwiększyła się 1,8-krotnie, a klirens zmniejszył się o 55%. U pacjentów leczonych flukonazolem zalecane jest kontrolowanie stężenia cyklosporyny w osoczu.

Dydanozyna. Wydaje się, że jednoczesne podawanie dydanozyny i flukonazolu jest bezpieczne i ma niewielki wpływ na farmakokinetykę oraz skuteczność dydanozyny. Ważne jest jednak kontrolowanie odpowiedzi na flukonazol. Korzystne może być takie zaplanowanie pory dawkowania flukonazolu, aby przypadła ona przed podaniem dydanozyny.

Halofantryna (substrat CYP3A4). Leki hamujące aktywność izoenzymu CYP3A4 hamują metabolizm halofantryny.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (substraty CYP2C9 lub CYP3A4). Ryzyko miopatii zwiększa się, gdy flukonazol podawany jest w skojarzeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA, metabolizowanymi przez izoenzym CYP3A4 (takimi jak atorwastatyna i symwastatyna) lub przez CYP2C9 (jak fluwastatyna). W pojedynczych przypadkach na skutek interakcji między flukonazolem i fluwastatyną, pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) dla fluwastatyny może być zwiększone nawet o 200%. Jeśli jednoczesne stosowanie flukonazolu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA zostanie uznane za konieczne, należy zachować ostrożność. Podczas jednoczesnego stosowania może być konieczne zmniejszenie dawki inhibitora reduktazy HMG-CoA. Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe miopatii lub rhabdomyolizy oraz kontrolować aktywność kinazy kreatynowej (CK). Leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA należy przerwać, jeśli nastąpi znaczne zwiększenie aktywności CK albo w razie podejrzenia lub rozpoznania miopatii lub rhabdomyolizy.

Losartan (substrat CYP2C9). Flukonazol hamuje przekształcenie losartanu do jego czynnego metabolitu (E-3174), warunkującego w dużej mierze antagonistyczne działanie na receptor angiotensyny II podczas leczenia losartanem. Jednoczesne stosowanie z flukonazolem może prowadzić do zwiększenia stężeń losartanu i zmniejszenia stężeń jego czynnego metabolitu. U pacjentów otrzymujących jednocześnie obydwa leki należy stale kontrolować ciśnienie tętnicze.

Metadon (substrat CYP3A4). Istnieją doniesienia o nasileniu działania metadonu po jednoczesnym zastosowaniu z flukonazolem. W jednym badaniu farmakokinetycznym wykazano zwiększenie wartości AUC dla metadonu średnio o 35%.

Doustne środki antykoncepcyjne. Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne z zastosowaniem złożonych środków antykoncepcyjnych i wielokrotnym dawkowaniem flukonazolu. Flukonazol w dawce 50 mg nie wpływał na stężenie któregośkolwiek z hormonów, ale dawka 200 mg na dobę zwiększała wartość AUC dla etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby wielokrotne podawanie flukonazolu w tych dawkach mogło wpływać na skuteczność złożonych środków antykoncepcyjnych.

Fenytoina (substrat CYP2C9). Przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg jednocześnie z podawaną dożylnie fenytoiną w dawce 250 mg zwiększało wartości AUC dla fenytoiny o 75%, a C_{min} o 128%. Jeśli jednoczesne podawanie obu tych substancji jest konieczne, trzeba kontrolować stężenie i dostosować dawkę fenytoiny w celu uniknięcia stężeń toksycznych.

Prednizon (substrat CYP3A4). U otrzymującego prednizon biorcy przeszczepu wątroby wystąpił przełom nadnerczowy po zakończeniu 3-miesięcznego cyklu leczenia flukonazolem. Odstawienie flukonazolu spowodowało prawdopodobnie zwiększenie aktywności CYP3A4 i w efekcie zwiększenie rozkładu prednizonu. Należy obserwować, czy u pacjentów długotrwale leczonych flukonazolem i prednizonem nie występują objawy niewydolności nadnerczy po odstawieniu flukonazolu.

Ryfabutyna (substrat CYP3A4). Pojawiały się doniesienia o interakcjach między flukonazolem i ryfabutyną, występujących podczas jednoczesnego podawania, prowadzących do zwiększenia stężenia ryfabutyny w surowicy. U pacjentów leczonych jednocześnie flukonazolem i ryfabutyną opisywano zapalenie błony naczyniowej. Pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i ryfabutynę należy uważnie kontrolować.

Sulfonilomocznik (substrat CYP2C9). Wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol wydłuża okres półtrwania w osoczu podawanych jednocześnie pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). U chorych na cukrzycę można stosować flukonazol razem z doustnymi pochodnymi sulfonilomocznika, ale należy pamiętać o możliwości rozwoju hipoglikemii i starannie kontrolować stężenia glukozy we krwi.

Takrolimus i syrolimus (substraty CYP3A4). Jednoczesne przyjmowanie flukonazolu w dawkach 100 mg i 200 mg oraz takrolimusu w dawce 0,15 mg/kg mc. 2 razy na dobę zwiększało wartość C_{min} takrolimusu odpowiednio 1,4- i 3,1-krotnie. U pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i takrolimus notowano toksyczne działanie na nerki. Wprawdzie nie przeprowadzono badań interakcji flukonazolu z syrolimusem, ale można oczekiwać podobnych interakcji, jak w przypadku takrolimusu. U pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i takrolimus lub syrolimus konieczne jest staranne kontrolowanie stężeń i toksyczności takrolimusu lub syrolimusu w osoczu.

Teofilina. Przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni powodowało zmniejszenie średniego klirensu osoczowego teofiliny o 18%. Pacjentów leczonych dużymi dawkami teofiliny lub z innych powodów narażonych na zwiększone ryzyko działania toksycznego teofiliny należy uważnie obserwować podczas leczenia flukonazolem. W razie konieczności należy dostosować dawkę teofiliny.

Trimetrexat. Flukonazol może hamować metabolizm trimetrexatu, co prowadzi do zwiększenia stężenia trimetrexatu w osoczu. Jeśli nie można uniknąć skojarzonego stosowania, należy starannie kontrolować stężenie trimetrexatu w surowicy i jego działanie toksyczne.

Zasady purynowe, inne leki przeciwpadaczkowe i izoniazyd. Podczas jednoczesnego podawania flukonazolu z zasadami purynowymi, innymi lekami przeciwpadaczkowymi i izoniazydem konieczne jest przeprowadzanie badań kontrolnych.

Zydowudyna. Badania interakcji wykazały zwiększenie wartości AUC zydowudyny o około 20% lub 70% podczas jednoczesnego przyjmowania z flukonazolem w dawkach odpowiednio 200 mg lub 400 mg na dobę. Jest to prawdopodobnie spowodowane zahamowaniem procesu glukuronidacji. U pacjentów otrzymujących jednocześnie te leki należy kontrolować występowanie działań niepożądanych zydowudyny.

Interakcje farmakodynamiczne

Leki wydłużające odstęp QT. Doniesienia kazuistyczne wskazują, że flukonazol może powodować wydłużenie odstępu QT, prowadzące do ciężkich zaburzeń rytmu serca. Pacjentów leczonych jednocześnie flukonazolem i innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT należy uważnie obserwować ze względu na możliwość sumowania się działania tych leków.

Amfoterycyna B. W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach stwierdzono antagonizm między amfoterycyną B i pochodnymi azolowymi. Mechanizm działania imidazoli polega na hamowaniu syntezy ergosterolu w błonie komórkowej grzybów. Amfoterycyna B działa przez wiązanie się ze sterolami w błonie komórkowej i zmianę jej przepuszczalności. Obecnie nie są znane kliniczne następstwa tego antagonizmu. Podobny efekt może występować w przypadku kompleksu amfoterycyny B z siarczanem cholesterylu.

Badania interakcji wykazały, że wchłanianie flukonazolu nie zmienia się w sposób istotny klinicznie podczas jednoczesnego przyjmowania pokarmu, cymetydyny, leków zobojętniających lub po napromienianiu całego ciała po przeszczepieniu szpiku kostnego.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (kilkuset) przypadków, w których flukonazol w standardowych dawkach (poniżej 200 mg/dobę) podawano w dawce jednorazowej lub wielokrotnie w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują na niepożądany wpływ leku na stan zdrowia płodu.

Istnieją doniesienia o występowaniu licznych wad rozwojowych (w tym brachycefalii, dysplazji uszu, znacznego powiększenia ciemniaczka przedniego, łukowatego zniekształcenia kości udowej i kośćciorostu promieniowo-łokciowego) u dzieci, których matki otrzymywały duże dawki flukonazolu (400 do 800 mg na dobę) przez co najmniej 3 miesiące z powodu kokcydiodomikozy. Związek między tymi zmianami a flukonazolem nie został wyjaśniony.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.4) lub kobietom w ciąży. Flukonazolu w standardowych dawkach lub w krótkotrwałym leczeniu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Flukonazolu w dużych dawkach lub długotrwale nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu. Wobec możliwości działania teratogennego, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować w trakcie leczenia skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka kobiecego, osiągając stężenie mniejsze niż w osoczu. Nie ma konieczności przerywania karmienia piersią po przyjęciu jednorazowej standardowej dawki flukonazolu (200 mg lub mniejszej). Karmienie piersią nie jest zalecane, jeśli flukonazol jest stosowany wielokrotnie lub w dużych dawkach.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Fluconazol-1A Pharma nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę możliwość występowania niekiedy zawrotów głowy lub napadów drgawkowych.

4.8 Działania niepożądane

Niżej wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem flukonazolu w przebiegu badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstości ich występowania określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie poznano dotąd działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$).

Układ narządów	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					Zakażenie niewrażliwymi drobnoustrojami
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje anafilaktyczne	obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia		
Zaburzenia psychiczne		bezsennaś, senność			
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	drgawki, zawroty głowy,			

		parestezje, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku			
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka	jadłowstręt, zaparcie, niestrawność, wzdęcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej			
Zaburzenia serca			komorowe zaburzenia rytmu (wydłużenie odstępu QT, <i>torsade de pointes</i> , patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	klinicznie istotne zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i fosfatazy zasadowej	cholestaza, uszkodzenie wątroby, żółtaczką, klinicznie istotne zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej	zapalenie wątroby, martwica wątroby, niewydolność wątroby z pojedynczymi przypadkami zakończonymi zgonem. Należy uważnie kontrolować wartość odpowiednich parametrów laboratoryjnych (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wyprysk plamisto- grudkowy, wysypka skórna	pokrzywka, świąd, nasilone pocenie się	zaburzenia skóry o charakterze złuszcającym (zespół Stevensa- Johnsona), łysienie	zaburzenia skóry o charakterze złuszcającym (martwica toksyczno- rozpływna naskórka lub zespół Lyella)	ostra uogólniona osutka krostkowa, (trwała) wysypka polekowa
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		bóle mięśni			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zmiany wyników badań czynności nerek			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, złe samopoczucie, osłabienie, gorączka			

Działania niepożądane notowano częściej u pacjentów zakażonych wirusem HIV (21%) niż u pacjentów niezakażonych (13%). Jednak profil działań niepożądanych u pacjentów zakażonych i niezakażonych wirusem HIV był podobny.

Dzieci i młodzież. U dzieci działania niepożądane notowano częściej niż u wszystkich innych pacjentów. Ponadto takie objawy, jak drażliwość i niedokrwistość były opisywane jako swoiste dla dzieci.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania flukonazolu mogą obejmować splątanie lub zaburzenia myślenia bądź zachowania.

Leczenie

W przypadku przedawkowania stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące oraz płukanie żołądka w razie konieczności. Flukonazol jest wydalany głównie z moczem. Wymuszona diureza objętościowa zwiększa prawdopodobnie szybkość usuwania leku z ustroju. Trzygodzinna hemodializa zmniejsza stężenia w osoczu o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Flukonazol jest pochodną triazolu o działaniu grzybostatycznym. Flukonazol w sposób swoisty hamuje syntezę ergosterolu, co prawdopodobnie prowadzi do powstania defektów błony komórkowej. Flukonazol wykazuje dużą swoistość w stosunku do enzymów układu cytochromu P450 w komórkach grzybów. Nie wykazano wpływu flukonazolu w dawce 50 mg na dobę przez 28 dni na stężenia testosteronu w surowicy mężczyzn lub na stężenie związków steroidowych u kobiet w okresie płodności.

Zakres zastosowań flukonazolu obejmuje wiele patogenów, w tym drożdżaki z gatunku *Candida albicans* i inne, *Cryptococcus spp.* i dermatofity. Gatunek *Candida krusei* jest oporny na flukonazol. Czterdzieści procent grzybów z gatunku *Candida glabrata* wykazuje pierwotną oporność na flukonazol. Zakażeń wywołanych przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* i *Zygomycetes* (w tym *Mucor* i *Rhizopus*) nie należy leczyć flukonazolem, gdyż na te grzyby działa on słabo lub nie działa wcale.

Stężenia graniczne

Określono następujące stężenia graniczne dla flukonazolu (wg EUCAST):

<i>Candida albicans</i> :	wrażliwe ≤ 2 mg/l, oporne >4 mg/l
<i>Candida glabrata</i> :	brak wystarczających dowodów, że zakażenia wywołane przez drobnoustroje tego gatunku mogą być leczone flukonazolem
<i>Candida krusei</i> :	badanie wrażliwości nie jest zalecane, gdyż drobnoustroje tego gatunku słabo reagują na leczenie flukonazolem
<i>Candida parapsilosis</i> :	wrażliwe ≤ 2 mg/l, oporne >4 mg/l
<i>Candida tropicalis</i> :	wrażliwe ≤ 2 mg/l, oporne >4 mg/l

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie. Flukonazol dobrze się wchłania po podaniu doustnym. Biodostępność całkowita wynosi ponad 90%. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie leku podanego doustnie. Maksymalne stężenie w osoczu na czczo uzyskuje się w ciągu 0,5 do 1,5 godziny po przyjęciu dawki. 90% stężenia stanu stacjonarnego uzyskuje się po 4-5 dniach podawania leku raz na dobę.

Stężenie w osoczu jest proporcjonalne do dawki. Po podaniu 200 mg flukonazolu wartość C_{max} wynosi około 4,6 mg/l, a stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym po upływie 15 dni wynoszą około 10 mg/l. Po podaniu 400 mg flukonazolu wartość C_{max} wynosi około 9 mg/l, a stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym po upływie 15 dni wynosi około 18 mg/l. Przyjęcie dawki podwójnej w pierwszym dniu powoduje, że stężenie w osoczu w drugim dniu osiąga około 90% wartości stężenia w stanie stacjonarnym.

Dystrybucja. Objętość dystrybucji odpowiada całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami osocza jest niewielkie (11-12%).

Stężenie w ślinie odpowiada stężeniu w osoczu. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stężenie flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 80% odpowiedniego stężenia w osoczu.

W warstwie rogowej naskórka, na granicy skóry i naskórka oraz w wydzielinie gruczołów potowych występują większe stężenia flukonazolu niż w surowicy. Flukonazol gromadzi się w warstwie rogowej. W wyniku podawania dawki 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej po 2 dawkach wynosiło 23,4 µg/g, a po 7 dniach od podania drugiej dawki stężenie to wynosiło nadal 7,1 µg/g.

Wydalanie. Flukonazol jest wydalany głównie przez nerki. Około 80% przyjętej dawki wydalone jest w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Nie wykazano metabolitów w krwi krążącej. Okres półtrwania w osoczu wynosi około 30 godzin.

Farmakokinetyka u dzieci

U **dzieci** flukonazol jest wydalany szybciej niż u dorosłych. Okres półtrwania leku u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 15 lat wynosi od 15,2 do 17,6 godzin.

Poniżej przedstawiono dane farmakokinetyczne u dzieci.

Wiek badanych	Sposób podawania	Dawka (mg/kg mc.)	Okres półtrwania (godz.)	AUC (µg × h/ml)
11 dni - 11 miesięcy	jednorazowo <i>i.v.</i>	3 mg/kg mc.	23	110,1
9 miesięcy - 13 lat	jednorazowo <i>p.o.</i>	2 mg/kg mc.	25	94,7
		8 mg/kg mc.	19,5	362,5
5 lat - 15 lat	wielokrotnie <i>p.o.</i>	2 mg/kg mc.	17,4*	67,4
		4 mg/kg mc.	15,2*	139,1
		8 mg/kg mc.	17,6*	196,1
5 lat - 15 lat	wielokrotnie <i>i.v.</i>	3 mg/kg mc.	15,5	41,6

*Oznaczony ostatniego dnia dawkowania

U **wcześnieaków** okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza jest dłuższy (około 70 godzin), a objętość dystrybucji jest większa (1,2 do 2,3 l/kg) niż u dzieci urodzonych o czasie. Podczas pierwszych tygodni po urodzeniu i w całym okresie noworodkowym klirens osoczowy flukonazolu zwiększa się (a okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza zmniejsza się).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, ogólnej toksyczności, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów wykazały zwiększoną częstość występowania wodonercza, poszerzenia miedniczek nerkowych i obumierania zarodków. Zanotowano

zwiększenie częstości zmian anatomicznych i opóźnienie kostnienia, a także wydłużenie porodu i dystocję. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u królików zarejestrowano poronienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
magnezu stearynian
sodu laurylosiarczan
krzemionka koloidalna bezwodna

Wieczko kapsułki żelatynowej:

żelatyna
tytanu dwutlenek (E 171)
indygotyna (E132)
czerwień koszenilowa (E 124)

Korpus kapsułki żelatynowej:

żelatyna
tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz czarny:

szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki twarde są pakowane w blistry PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają:

7, 10, 14, 28 lub 30 kapsułek twardych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Opakowanie przeznaczone na rynek polski: 7 kapsułek w 1 blisterze, w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3,
82041 Oberhaching, Niemcy

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

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO