

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FLUCONAZOLE POLFARMEX, 50 mg, tabletki  
FLUCONAZOLE POLFARMEX, 100 mg, tabletki  
FLUCONAZOLE POLFARMEX, 150 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 50 mg, 100 mg lub 150 mg flukonazolu (*Fluconazolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

jedna tabletka 50 mg zawiera 84 mg laktozy;

jedna tabletka 100 mg zawiera 80 mg laktozy;

jedna tabletka 150 mg zawiera 120 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki białe do jasnokremowych, okrągłe, obustronnie wypukłe.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Kandydoza pochwy, kandydoza jamy ustnej i przełyku, kandydoza otrzewnej, kandydoza dróg moczowych.
- Kandydozy układowe: kandydemia, kandydoza rozsiana, kandydoza płuc.
- Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
- Zapobieganie kandydozie u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u pacjentów poddawanych chemioterapii i (lub) radioterapii.
- 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.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### *Dorośli i dzieci powyżej 13 lat*

##### Stosowanie lecznicze

- Kandydoza pochwy: 150 mg flukonazolu jednorazowo.
- Kandydoza jamy ustnej: zazwyczaj zalecana dawka to 50 mg flukonazolu raz na dobę, przez 7-14 dni. Leczenie trwa zazwyczaj nie dłużej niż 14 dni, z wyjątkiem pacjentów z obniżoną odpornością. W ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć do 100 mg flukonazolu raz na dobę.

- Kandydoza przełyku: zazwyczaj zalecana dawka to 50 mg flukonazolu na dobę, w ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć do 100 mg flukonazolu na dobę. Zazwyczaj leczenie trwa 14 do 30 dni.
- Kandydozy układowe, w tym kandydemia, kandydoza rozsiana i inne formy kandydozy inwazyjnej (kandydoza płuc, kandydoza otrzewnej, kandydoza dróg moczowych): pierwszego dnia 400 mg flukonazolu, a następnie 200 mg flukonazolu na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 400 mg flukonazolu na dobę. Czas trwania leczenia zależy od odpowiedzi klinicznej.
- Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: pierwszego dnia 400 mg flukonazolu, a następnie 200 do 400 mg flukonazolu raz na dobę. Czas trwania leczenia zależy od efektów klinicznych oraz od uzyskania negatywnych wyników badań mykologicznych płynu mózgowo-rdzeniowego, zwykle wynosi co najmniej 6 do 8 tygodni.
- Zapobieganie nawrotowi kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych: u chorych na AIDS, po przeprowadzonym leczeniu wstępnym zaleca się stosowanie 100 do 200 mg flukonazolu na dobę.
- Grzybica stóp, tułowia, podudzi, drożdżycy skóry: 150 mg raz na tydzień lub 50 mg raz na dobę przez 2 do 4 tygodni; w grzybicy stóp może być konieczne stosowanie do 6 tygodni.
- Łupież pstry: 300 mg do 400 mg raz na tydzień przez 1 do 3 tygodni lub 50 mg raz na dobę przez 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 i 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.

#### Stosowanie zapobiegawcze

- Zapobieganie występowaniu kandydoz u osób o wysokim ryzyku zakażenia (pacjentów o obniżonej odporności wynikającej z neutropenii, będącej wynikiem chemioterapii z użyciem leków cytotoksycznych lub radioterapii): zaleca się podawanie 50 do 400 mg flukonazolu raz na dobę, w zależności od stopnia ryzyka wystąpienia zakażenia. Jeśli istnieje ryzyko wystąpienia długotrwałej neutropenii (np. w przypadku transplantacji szpiku kostnego), zaleca się podawanie 400 mg flukonazolu raz na dobę a leczenie należy rozpocząć na kilka dni przed spodziewanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po osiągnięciu liczby neutrofili we krwi obwodowej powyżej 1000 w mm<sup>3</sup>.

#### ***Dzieci od 6 miesięcy do ukończenia 13 lat***

Nie określono jednoznacznie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci do 13 lat. Produkt stosuje się tylko w przypadkach bezwzględnej konieczności i prawidłowej czynności nerek. W razie konieczności zastosowania flukonazolu u młodszych dzieci, należy podawać go w postaci odpowiedniej dla tej grupy pacjentów (syrop, zawiesina doustna).

Nie przekraczać u dzieci dziennej dawki 400 mg flukonazolu.

Z powodu ograniczonej ilości danych dotyczących stosowania flukonazolu w leczeniu kandydozy pochwy u dzieci poniżej 16 lat, nie zaleca się jego stosowania w tych przypadkach, chyba że brak alternatywnego sposobu leczenia.

#### **Dawkowanie u osób w podeszłym wieku**

Jeżeli sprawność wydalnicza nerek nie jest obniżona (klirens kreatyniny przekracza 50 ml/min), nie jest konieczna modyfikacja dawkowania flukonazolu u osób w podeszłym wieku.

#### **Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek**

W przypadku leczenia kandydozy pochwy nie ma konieczności zmiany dawki produktu.

W innych przypadkach zalecane jest podanie dawki nasycającej (50-400 mg) pierwszego dnia, natomiast wielkość kolejnych dawek zależy od klirensu kreatyniny:

| Klirens kreatyniny                | % dobowej dawki stosowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, zalecanej dla pacjentów z niewydolnością nerek |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 50 ml/min                       | 100%                                                                                                                 |
| ≤ 50 ml/min                       | 50%                                                                                                                  |
| pacjenci stale poddawani dializie | 100% zalecanej dawki po każdej dializie                                                                              |

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne azolowe.
- Jednoczesne przyjmowanie terfenadyny, pimozydu, astemizolu, cyzaprydu (patrz punkt 4.5).

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

U niektórych osób, zwłaszcza z ciężkimi chorobami, takimi jak AIDS albo choroby nowotworowe, odnotowano przypadki wystąpienia zmian parametrów czynności wątroby i nerek oraz wskaźników hematologicznych i biochemicznych, jednak ich znaczenie kliniczne i związek z podawaniem flukonazolu pozostają niejasne.

Bardzo rzadko, u zmarłych w wyniku ciężkich chorób osób leczonych uprzednio wielokrotnymi dawkami flukonazolu, obserwowano podczas badań pośmiertnych zmiany morfologiczne wskazujące na działanie hepatotoksyczne, włącznie z martwicą wątroby. Jednak osoby te otrzymywały równocześnie wiele różnych leków o działaniu hepatotoksycznym i (lub) cierpiały na schorzenia, w wyniku których mogła wystąpić martwica wątroby.

Nie zauważono związku pomiędzy wystąpieniem przypadków działania hepatotoksycznego, a wielkością dawki dobowej flukonazolu, czasem trwania leczenia, płcią lub wiekiem pacjentów. Zauważone efekty hepatotoksyczne zwykle przemijały po przerwaniu podawania flukonazolu.

Dla ograniczenia ryzyka wystąpienia poważniejszych zaburzeń czynności wątroby, u chorych otrzymujących flukonazol, u których stwierdza się zaburzenia czynności, konieczna jest regularna kontrola parametrów biochemicznych charakteryzujących stan tego narządu, a w przypadku pojawienia się objawów niewydolności wątroby należy przerwać podawanie flukonazolu.

Podczas leczenia flukonazolem rzadko obserwowano wystąpienie reakcji skórnych takich jak zespół Stevensa-Johnsona (odmiana rumienia wielopostaciowego) i martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella). Chorzy na AIDS są bardziej podatni na wystąpienie odczynów skórnych podczas terapii różnymi lekami.

Jeśli w trakcie leczenia flukonazolem chorych na grzybicę powierzchniową pojawi się wysypka, należy przerwać podawanie flukonazolu.

Jeśli podczas leczenia flukonazolem chorych na kandydozy układowe lub ich postaci inwazyjne pojawi się wysypka, można kontynuować leczenie flukonazolem, pod warunkiem regularnego kontrolowania stanu chorego.

W przypadku wystąpienia zmian pęcherzykowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.

Odnotowano również rzadkie przypadki anafilaksji po podaniu pochodnych azolu.

Leczenie niektórymi pochodnymi azolu, w tym flukonazolem, może rzadko prowadzić do wydłużenia odcinka QT lub nawet do pojawienia się „*torsade de pointes*”. Mimo, że związek leczenia flukonazolem i wystąpienia przypadków wydłużenia odcinka QT nie jest całkowicie jednoznaczny, można oczekiwać, że podawanie pochodnych azolu może sprzyjać wystąpieniu arytmii w przypadkach:

- wrodzonego lub udokumentowanego wydłużenia odcinka QT;
- kardiomiopatii, zwłaszcza u chorych z niewydolnością serca;
- rzadkoskurczu zatokowego;
- zaburzeń rytmu serca;
- równoczesnego podawania leków nie metabolizowanych przez układ CYP3A4 cytochromu P 450, lecz wydłużających odcinek QT;
- zaburzeń elektrolitowych jak hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia (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.

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

Poznano następujące interakcje związane z wielokrotnym przyjmowaniem flukonazolu; wpływ jednorazowej dawki 150 mg flukonazolu nie był jeszcze oceniany.

##### **Ryfampicyna**

Równoczesne stosowanie ryfampicyny i flukonazolu powoduje obniżenie o 25% wartości AUC i skrócenie o 20% czasu półtrwania flukonazolu. Należy rozważyć zwiększenie dawki flukonazolu podawanej pacjentom otrzymującym ryfampicynę.

##### **Hydrochlorotiazyd**

Podczas badania interakcji farmakokinetycznych podawane zdrowym ochotnikom wielokrotne dawki hydrochlorotiazydu powodowały wzrost stężenia flukonazolu w osoczu krwi o 40%.

##### **Leki przeciwzakrzepowe**

Flukonazol u zdrowych mężczyzn powodował wydłużenie czasu protrombinowego (12%) po podaniu im warfaryny. Po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Fluconazole Polfarmex, podobnie jak w przypadku innych przeciwgrzybiczych pochodnych azolowych, odnotowano krwawienia (sińce, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz i smółkate stolce), związane z wydłużeniem czasu protrombinowego u chorych otrzymujących flukonazol równocześnie z warfaryną. Należy ściśle monitorować czas protrombinowy u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny.

##### **Benzodiazepiny (krótco działające)**

Po doustnym podaniu midazolamu, flukonazol wywołuje znaczny wzrost stężenia midazolamu i zaburzenia sprawności psychomotorycznej. Taki efekt dotyczący midazolamu wydaje się być silniejszy po doustnym podaniu flukonazolu, niż po podaniu dożylnym. Jeżeli jest konieczne równoczesne leczenie benzodiazepinami chorych otrzymujących flukonazol, należy rozważyć obniżenie dawki benzodiazepiny i odpowiednie kontrolowanie stanu pacjenta.

##### **Pochodne sulfonilomocznika**

Wykazano, że flukonazol u zdrowych ochotników przedłuża okres półtrwania w surowicy krwi równocześnie podawanych doustnie pochodnych sulfonilomocznika (chloropropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). Flukonazol i podawane doustnie pochodne sulfonilomocznika można stosować u chorych na cukrzycę, jednak należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia epizodów hipoglikemii.

### Fenytoina

Równoczesne podawanie flukonazolu i fenytoiny może w istotnym klinicznie stopniu zwiększać stężenie fenytoiny. Jeśli konieczne jest równoczesne podawanie obu leków, należy kontrolować stężenie fenytoiny i jej dawkę dostosować tak, by nie przekraczać poziomu terapeutycznego.

### Doustne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne dotyczące podawania doustnych środków antykoncepcyjnych podczas przyjmowania wielokrotnych dawek flukonazolu. Podawanie 50 mg flukonazolu nie powodowało zmiany aktywności żadnego z hormonów, podczas gdy dawka dobową 200 mg powodowała wzrost wartości AUC dla etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Tak więc nie jest prawdopodobne, by wielokrotne przyjmowanie takich dawek flukonazolu wywierało wpływ na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

U osób przyjmujących flukonazol w dobowej dawce 300 mg przez tydzień wartość AUC dla etynyloestradiolu i noretyndronu wzrosła odpowiednio o 24% i 13%.

### Endogenne steroidy

Podawanie 50 mg flukonazolu na dobę nie zmienia stężenia endogennych steroidów u kobiet. Dobowe dawki 200-400 mg wpływają w nieistotnym klinicznie stopniu na stężenie endogennych steroidów lub na odpowiedź na stymulację ACTH u zdrowych mężczyzn ochotników.

### Cyklosporyna

Podczas badania kinetycznego wykonanego u pacjentów po transplantacji nerek otrzymujących flukonazol w dawce dobowej 200 mg, stwierdzono powolny wzrost stężenia cyklosporyny. Jednakże podczas innego badania, w czasie którego wielokrotnie podawano dawkę dobową 100 mg, flukonazol nie wpływał na stężenie cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie szpiku. U pacjentów otrzymujących flukonazol zaleca się kontrolowanie stężenia cyklosporyny w osoczu krwi.

### Teofilina

Podczas kontrolowanych placebo badań interakcji, podawanie 200 mg flukonazolu przez 14 dni wywoływało obniżenie średnich wartości klirensu teofiliny w osoczu krwi o 18%. Stan pacjentów otrzymujących wysokie dawki teofiliny lub narażonych na zwiększone ryzyko wystąpienia toksycznego działania teofiliny, przyjmujących jednocześnie flukonazol, należy kontrolować w celu ujawnienia objawów działania toksycznego teofiliny, a prowadzone leczenie należy odpowiednio zmodyfikować jeśli pojawiają się objawy działania toksycznego.

### Terfenadyna

Przeprowadzono badania interakcji w związku z występowaniem poważnych zaburzeń rytmu wynikających z wydłużenia odstępu QT u pacjentów otrzymujących przeciwgrzybicze azole równocześnie z terfenadyną. Podczas jednego z badań z użyciem dawki dobowej 200 mg flukonazolu nie wykazano wydłużenia odstępu QT. Inne badania, w których stosowano dawki dobowe 400 i 800 mg flukonazolu wykazały, że flukonazol podawany wielokrotnie w dawkach dobowych 400 mg lub wyższych, w sposób znaczący zwiększa stężenie równocześnie przyjmowanej terfenadyny w osoczu krwi. Ponadto sporadycznie były zgłaszane przypadki kołatania serca, tachykardii, zawrotów głowy i występowania bólu w klatce piersiowej u pacjentów otrzymujących równocześnie flukonazol i terfenadynę, jednak związek opisywanych działań niepożądanych ze stosowanym leczeniem lub prowadzonym postępowaniem medycznym jest niejasny. Z powodu możliwości wystąpienia tej poważnej interakcji nie zaleca się równoczesnego leczenia terfenadyną i flukonazolem (patrz punkt 4.3).

### Cyzapryd

U pacjentów przyjmujących równocześnie cyzapryd i flukonazol stwierdzono przypadki zaburzeń serca, włącznie z „*torsade de pointes*”. 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 odstępu QT. W

większości tych przypadków u pacjentów występowały predyspozycje do arytmii, czy też ciężkie choroby, dlatego związek pomiędzy występowaniem opisanych przypadków a możliwą interakcją flukonazol – cyzapryd jest niejasny. Dlatego przeciwwskazane jest równoczesne podawanie cyzaprydu i flukonazolu (patrz punkt 4.3).

#### Zydowudyna

Wyniki dwóch badań kinetycznych wskazują, że stężenie zydowudyny wzrasta, co prawdopodobnie wynika ze zmniejszonego powstawania jej głównego metabolitu. Jedno badanie dotyczyło określania stężenia zydowudyny u chorych na AIDS lub ARC, przed lub podczas 15 dni podawania flukonazolu w dawce dobowej 200 mg. Wykazano znaczący wzrost wartości AUC zydowudyny (20%). Podczas drugiego badania (randomizowanego, krzyżowego, wykonanego na dwóch grupach i w dwóch terminach), oceniano stężenie zydowudyny u osób zakażonych wirusem HIV. Dwukrotnie, w dostępie 21 dni, przez kolejnych 7 dni podawano 200 mg zydowudyny co 8 godzin albo 200 mg zydowudyny co 8 godzin łącznie z 400 mg flukonazolu na dobę. Podczas równoczesnego podawania flukonazolu wartość AUC dla zydowudyny znacząco wzrosła (74%). Ze względu na możliwość wystąpienia w takich przypadkach działań niepożądanych związanych z leczeniem zydowudyną należy nadzorować stan chorych poddanych takiemu leczeniu.

#### Ryfabutyna

Stwierdzono, że jednoczesne przyjmowanie flukonazolu i ryfabutyny prowadzi do wzrostu stężenia ryfabutyny w surowicy krwi. Zgłaszano występowanie przypadków zapalenia błony naczyniowej oka u chorych leczonych jednocześnie flukonazolem i ryfabutyną. Należy starannie kontrolować stan pacjentów otrzymujących ryfabutynę i flukonazol.

#### Takrolimus

Stwierdzono, że jednoczesne przyjmowanie flukonazolu i takrolimusu prowadzi do wzrostu stężenia takrolimusu w surowicy krwi. Doniesiono o występowaniu przypadków działania nefrotoksycznego u chorych leczonych jednocześnie flukonazolem i takrolimusem. Należy starannie kontrolować stan pacjentów otrzymujących takrolimus i flukonazol.

Stosowanie flukonazolu u chorych otrzymujących równocześnie astemizol lub inne leki metabolizowane przy udziale układu cytochromu P 450, może być związane ze wzrostem ich stężenia w surowicy krwi. Przy braku wystarczających danych, należy zachować ostrożność podczas równoczesnego leczenia flukonazolem. Jest to szczególnie ważne w przypadku leków mogących zwiększać odstęp QT. Stan pacjentów należy starannie kontrolować.

Badania interakcji wykazały, że doustne podawanie flukonazolu wraz z pokarmem, cymetydyną, lekami zobojętniającymi lub podczas naświetlań przed transplantacją szpiku, nie zmienia wchłaniania flukonazolu w stopniu istotnym klinicznie.

Należy pamiętać, że nie wykonano badań interakcji z innymi lekami, jednak interakcje takie mogą wystąpić.

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

### Ciąża

Brak wystarczających danych pozwalających na pełną ocenę bezpieczeństwa stosowania flukonazolu u kobiet ciężarnych.

Odnotowano przypadki wystąpienia wielu wad wrodzonych u niemowląt, których matki były leczone w związku z kokcydiomykozą (wskazanie nieudokumentowane) i przez 3 lub więcej miesięcy otrzymywały wysokie dawki flukonazolu (400-800 mg na dobę). Jednak związek między przyjmowaniem flukonazolu i tymi przypadkami jest niejasny.

Dlatego nie należy podawać flukonazolu kobietom ciężarnym lub kobietom w wieku rozrodczym nie stosującym skutecznej antykoncepcji.

### Laktacja

Flukonazol przenika do mleka kobiecego i osiąga w nim stężenia niewiele niższe niż w osoczu, dlatego nie zaleca się stosowania flukonazolu u kobiet karmiących piersią. Kobiety przyjmujące flukonazol podczas laktacji nie powinny karmić piersią ze względu na bezpieczeństwo dziecka.

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

Produkt leczniczy Fluconazole Polfarmex nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Flukonazol jest zwykle dobrze tolerowany.

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

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>      | <b>Częstość</b> | <b>Działania niepożądane</b>                                                                        |
|---------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>   | Rzadko          | Agranulocytoza, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia                                            |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>   | Rzadko          | Anafilaksja (włącznie z obrzękiem naczyniowo-ruchowym, obrzękiem twarzy, świądem)                   |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>  | Niezbyt często  | Hipokaliemia                                                                                        |
|                                             | Rzadko          | Hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia                                                          |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>          | Często          | Ból głowy                                                                                           |
|                                             | Niezbyt często  | Drgawki, zawroty głowy, zmiany smaku                                                                |
| <b>Zaburzenia serca</b>                     | Rzadko          | Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> , wydłużenie odstępu QT                       |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>           | Często          | Ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty                                                            |
|                                             | Niezbyt często  | Niestrawność, wzdęcia                                                                               |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> | Często          | Zwiększenie aktywności alkalicznej fosfatazy, dehydrogenazy asparaginowej, dehydrogenazy alaninowej |
|                                             | Niezbyt często  | Żółtaczką, zwiększenie stężenia bilirubiny                                                          |
|                                             | Rzadko          | Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, przypadki śmierci                                          |
|                                             | Bardzo rzadko   | Działanie hepatotoksyczne, martwica wątroby                                                         |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> | Często          | Wysypka                                                                                             |
|                                             | Niezbyt często  | Pokrzywka                                                                                           |
|                                             | Rzadko          | Wypadanie włosów, nadmierne złuszczenie skóry włącznie z zespołem Stevensa-Johnsona                 |

|  |  |                                                              |
|--|--|--------------------------------------------------------------|
|  |  | oraz martwicą toksyczno-rozpływną naskórka (zespołem Lyella) |
|--|--|--------------------------------------------------------------|

#### 4.9 Przedawkowanie

Opisano jeden przypadek przedawkowania flukonazolu: u 42-letniego pacjenta zakażonego wirusem HIV po przyjęciu 8200 mg flukonazolu wystąpiły halucynacje i zachowanie paranoidalne, które po 48 godzinach hospitalizacji ustąpiły.

W przypadku przedawkowania flukonazolu zaleca się leczenie objawowe (w razie potrzeby wspomagane płukaniem żołądka) i forsowaną diurezę. Trzygodzinna hemodializa obniża stężenie leku w osoczu o 50%.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania wewnętrznego, pochodne triazolu.  
Kod ATC: J 02 AC 01

Flukonazol, należący do klasy triazoli o działaniu przeciwgrzybiczym, jest silnym i specyficznym inhibitorem enzymów niezbędnych u grzybów do tworzenia ergosterolu.

Badania wykonane na zwierzętach różnych gatunków dowodzą niewielkiej aktywności farmakologicznej flukonazolu. Zauważono niekiedy przedłużanie czasu snu wywołanego doustnym podaniem pentobarbitalu myszom, wzrost wartości średniego ciśnienia tętniczego i ciśnienia krwi w lewej komorze oraz wzrost częstości skurczów serca po dożylnym podaniu kotom w stanie znieczulenia ogólnego. Wysokie stężenia flukonazolu hamują aktywność aromatazy w jajnikach samic szczura.

Potwierdzono działanie flukonazolu podawanego doustnie lub dożylnie w różnych zakażeniach grzybiczych u zwierząt doświadczalnych. Udowodniono efektywność leczenia zakażeń grzybiczych wywołanych szczepami oportunistycznymi, także zakażeń wywołanych przez *Candida spp.*, włącznie z systemowymi kandydozami u zwierząt z obniżoną odpornością, zakażeń wywołanych przez *Cryptococcus neoformans* włącznie z zakażeniami wewnątrzczaszkowymi, zakażeń *Microsporium spp.* i *Trichophyton spp.* Na modelach zwierzęcych wykazano także aktywność flukonazolu w przypadkach endemicznych zakażeń grzybiczych włącznie z zakażeniami *Blastomyces dermatitides*, w przypadkach zakażeń *Coccidioides immitis* włącznie z zakażeniami wewnątrzczaszkowymi oraz w przypadkach zakażeń *Histoplasma capsulatum* u zwierząt mających pełną lub obniżoną odporność.

Odnotowano przypadki wystąpienia nadkażeń szczepami *Candida spp.* innymi niż *Candida albicans*, które często były pierwotnie odporne na flukonazol (np. *Candida krusei*). Takie przypadki wymagają podjęcia leczenia alternatywnego.

Flukonazol wykazuje wysoką specyficzność w stosunku do enzymów układu cytochromu P 450 komórek grzybów. Flukonazol podawany w dawkach 50 mg na dobę przez 28 dni nie wpływał na stężenie testosteronu w osoczu krwi mężczyzn ani na stężenie steroidów u kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol podawany w dawkach 200-400 mg na dobę wpływał w nieistotnym klinicznie stopniu na stężenie endogennych steroidów lub odpowiedź na stymulację ACTH u zdrowych mężczyzn ochotników. Badania interakcji z antypiryną dowodzą, że jednorazowe lub wielokrotne podanie flukonazolu w dawce 50 mg nie wpływa na jej metabolizm.

Skuteczność leczenia przypadków grzybicy owłosionej skóry głowy oceniano podczas dwóch randomizowanych i kontrolowanych badań przeprowadzonych z udziałem 878 pacjentów otrzymujących flukonazol wraz z gryzeofulwiną. Leczenie flukonazolem podawanym przez 6 tygodni



w dawce dobowej 6 mg/kg mc. nie okazało się skuteczniejsze od 6-tygodniowego leczenia gryzeofulwiną podawaną w dawce dobowej 11 mg/kg mc. Całkowita skuteczność leczenia oceniana do 6 tygodnia leczenia była niska we wszystkich grupach badanych (po 6 tygodniach podawania flukonazolu – 18,3%, po 3 tygodniach leczenia flukonazolem – 14,7%, zaś gryzeofulwiną – 17,7%). Uzyskane wyniki nie były niezgodne z odnotowaną częstością samoistnych wyleczeń w grupie nieleczzonej.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Flukonazol dobrze się wchłania (ma wysoką biodostępność systemową) i po podaniu doustnym jego stężenie w osoczu krwi przekracza 90% wartości stwierdzanych po jego podaniu dożylnym. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa na wchłanianie flukonazolu. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu doustnym na czczo osiągane jest po upływie 30 minut do 1,5 godziny od podania, a okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza krwi wynosi około 30 godzin. Stężenie flukonazolu w osoczu krwi jest proporcjonalne do stosowanej dawki. 90% wartości stałego stężenia flukonazolu w osoczu krwi jest osiągane po 4-5 kolejnych dniach podawania raz na dobę.

Zastosowanie w pierwszym dniu leczenia dawki dwukrotnie wyższej od zalecanej umożliwia osiągnięcie stanu równowagi stężenia flukonazolu (90% wartości stałego stężenia w osoczu krwi) już w drugim dniu leczenia. Wartość pozornej objętości dystrybucji flukonazolu jest w przybliżeniu równa całkowitej objętości wody w organizmie. Niewielka ilość (11-12%) flukonazolu wiąże się z białkami osocza krwi.

Flukonazol dobrze przenika do wszystkich płynów ustrojowych. Stężenie w ślinie i płwocinie jest zbliżone do stężenia w osoczu krwi. W przypadkach zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych grzybami chorobotwórczymi stężenie flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym osiąga około 80% wartości stężenia w osoczu krwi.

Stężenia flukonazolu wyższe niż w osoczu krwi, stwierdza się w skórze, warstwie rogowej naskórka, naskórku i skórze właściwej oraz w pocie. Flukonazol gromadzi się w warstwie rogowej naskórka. Po 12 dniach podawania 50 mg flukonazolu na dobę, stężenie w warstwie rogowej naskórka wynosiło 73 µg/g tkanki, a po 7 dniach od zakończenia podawania nadal wynosiło około 5,8 µg/g.

Flukonazol jest wydalany głównie przez nerki, w około 80% w postaci niezmienionej. Wydalanie flukonazolu jest proporcjonalne do klirensu kreatyniny. Nie wykazano wchłaniania zwrotnego metabolitów flukonazolu.

Długi okres półtrwania w fazie eliminacji flukonazolu pozwala na jednorazowe podanie flukonazolu np. w kandydozie pochwy, a w innych przypadkach na podawanie jeden raz na dobę.

Porównano stężenia flukonazolu w ślinie oraz w osoczu krwi po jednorazowym podaniu 100 mg w postaci kapsułki, oraz w postaci zawiesiny doustnej zastosowanej do płukania i przetrzymywanej w jamie ustnej przez 2 minuty przed połknięciem. Po podaniu zawiesiny doustnej najwyższe stężenie w ślinie obserwowano po 5 minutach od połknięcia. Było ono 182 razy wyższe niż największa wartość występująca po 4 godzinach od przyjęcia kapsułki. Po kolejnych 4 godzinach wartości stężeń w ślinie i osoczu były podobne. Średnia wartość AUC (0-96) obliczona dla flukonazolu zawartego w ślinie po podaniu w postaci zawiesiny doustnej była znacząco wyższa niż po podaniu kapsułek. Nie stwierdzono różnic w wydalaniu flukonazolu podanego w postaci zawiesiny doustnej lub kapsułek.

### Farmakokinetyka u młodzieży

U młodzieży flukonazol jest eliminowany szybciej niż u dorosłych. Wartość  $T_{1/2}$  u dzieci między 9. miesiącem a 7. rokiem życia otrzymujących doustnie od 2 do 8 mg flukonazolu/kg mc., określono na 15,5 - 25 godzin, a wartość AUC na 41,6 - 362,5 µg · h/ml.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Toksyczny wpływ na rozród

Po zastosowaniu u szczurów dawek 25 mg, 50 mg flukonazolu/kg mc. i wyższych zauważono wzrost częstości występowania anatomicznych wad płodu oraz zaburzenia procesu kostnienia. Dawki od 80 do 320 mg/kg mc. (20-60 razy wyższe niż zalecane u ludzi) zwiększały umieralność płodów szczurzych, zaburzały rozwój układu kostnego (twarzoczaszki, żeber) i wywoływały rozszerzenie podniebienia, w wyniku hamowania syntezy estrogenów. Flukonazol wykazuje niekorzystny wpływ na przebieg ciąży, organogenezę i poród.

#### Rakotwórczość

U myszy i szczurów otrzymujących przez 24 miesiące doustne dobowe dawki 2,5; 5 lub 10 mg flukonazolu/kg mc. (dawki 2-7 razy większe niż zalecane u ludzi) nie stwierdzono działania rakotwórczego flukonazolu. U samców szczurów, którym podawano 5 lub 10 mg flukonazolu/kg mc. na dobę zauważono zwiększoną częstość występowania gruczolaka wątrobowo-komórkowego.

#### Mutagenność

Podczas badań wykonanych na 4 szczepach *S. typhimurium* i badań linii mysich komórek chłoniaka L5178Y nie odnotowano mutagennego wpływu flukonazolu podawanego z aktywatorem metabolicznym lub bez. Badania cytogenetyczne *in vivo* (obserwacja komórek szpiku kostnego myszy otrzymujących doustnie flukonazol), oraz *in vitro* (ludzkie limfocyty ekspozowane na flukonazol w stężeniu 1000 µg/ml) nie ujawniły wystąpienia mutacji chromosomalnych.

#### Wpływ na płodność

Podawanie myszom obu płci dawek doustnych 5, 10 lub 20 mg flukonazolu/kg mc. na dobę oraz parenteralnych 5, 25 lub 75 mg/kg mc. nie zaburzało ich płodności.

Podawanie szczurom doustnej dawki dobowej 20 mg/kg mc. nieznacznie opóźniało termin rozpoczęcia porodu. U szczurów otrzymujących dożylnie 5, 20, 40 mg flukonazolu/kg mc. zaobserwowano występowanie przypadków dystocji, zaś po zastosowaniu dawek 20 mg oraz 40 mg/kg mc. czas trwania porodu był przedłużony. W wyniku zakłócenia przebiegu porodu uległa nieznacznemu zwiększeniu ilość przypadków martwych urodzeń i obniżonej przeżywalności noworodków szczurzych. Takie działanie było spowodowane specyficznym dla tego gatunku wpływem flukonazolu na syntezę estrogenów. Nie obserwuje się takiego działania u kobiet.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Powidon  
Magnezu stearynian

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

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

Przed zastosowaniem należy sprawdzić termin ważności produktu podany na opakowaniu. Nie stosować po upływie terminu ważności.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Tabletki 50 mg – blistry z folii aluminiowej i folii PVC lub pojemniki do tabletek z tworzywa sztucznego w pudełku tekturowym zawierające 3, 7 lub 14 tabletek.

Tabletki 100 mg – blistry z folii aluminiowej i folii PVC lub pojemniki do tabletek z tworzywa sztucznego w pudełku tekturowym. Opakowanie zawiera 7 tabletek (1 blister po 7 tabletek), 28 tabletek (4 blistry po 7 tabletek), 7 tabletek (1 pojemnik do tabletek po 7 tabletek).

Tabletki 150 mg – blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku zawierające 1 lub 3 tabletki.

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

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

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

POLFARMEX S.A.  
ul. Józefów 9  
99-300 Kutno

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

Tabletki 50 mg: Pozwolenie nr 8596  
Tabletki 100 mg: Pozwolenie nr 8597  
Tabletki 150 mg: Pozwolenie nr 12585

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

Tabletki 50 mg i 100 mg: 02.02.2001 r./ 27.12.2005 r./ 21.11.2006 r./ 13.08.2008 r.  
Tabletki 150 mg: 29.12.2006 r. / 28.02.2012 r.

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