

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flucofast, 50 mg, kapsułki

Flucofast, 150 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

(*Fluconazolium*)

Flucofast, 50 mg

1 kapsułka zawiera 50 mg flukonazolu

Flucofast, 150 mg

1 kapsułka zawiera 150 mg flukonazolu

Produkt leczniczy zawiera laktozę, substancję pomocniczą biologicznie czynną (patrz punkt 4.4.)

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Kandydoza błon śluzowych, która może obejmować: jamę ustną, gardło, przetyk. Nieinwazyjne zakażenia układu oddechowego. Przewlekła zanikowa kandydoza jamy ustnej (związana ze stosowaniem protez zębowych). Lek można stosować u chorych z zachowaną i upośledzoną czynnością układu immunologicznego.

Kandydoza układowa, włącznie z obecnością drożdżaków we krwi, kandydoza rozsiana i inne postacie kandydozy inwazyjnej: zakażenie otrzewnej, wsierdzia oraz dróg oddechowych i moczowych. Można też leczyć chorych z nowotworami złośliwymi, chorych przebywających na oddziale intensywnej terapii, takich, u których stosuje się leczenie cytostatyczne lub immuno-supresyjne oraz u innych chorych, u których stwierdza się czynniki predysponujące do zakażenia drożdżakami.

Kandydoza narządów płciowych, kandydoza pochwy ostra i nawracająca, drożdżakowe zapalenie żołądki.

Kryptokokoza, włącznie z kryptokokowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych oraz zakażenia kryptokokami o innej lokalizacji (np. skóra, płuca). Lek można stosować u osób z prawidłową bądź zaburzoną odpowiedzią immunologiczną (np. zakażonych wirusem HIV, w trakcie przygotowania do zabiegu przeszczepu narządów, immunosupresja z innych przyczyn). Flukonazol można stosować w leczeniu podtrzymującym u chorych na AIDS, by zapobiec nawrotowi kryptokokozy.

Grzybice skóry: grzybica stóp, grzybica skóry gładkiej, grzybica pachwin, łupież pstry i zakażenia skórne wywołane przez drożdże.

Zapobieganie zakażeniom wywołanym przez *Candida* u chorych z obniżoną odpornością, ze względu na ryzyko wystąpienia neutropenii w następstwie leczenia cytotoksycznego, radioterapii oraz u pacjentów po transplantacji szpiku.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę dobową flukonazolu należy ustalić na podstawie rodzaju i nasilenia schorzenia grzybiczego. W większości przypadków drożdżycy pochwy wystarcza leczenie jedną dawką. Leczenie infekcji wymagających podawania wielu dawek leku należy prowadzić do chwili, gdy objawy kliniczne lub wyniki badań laboratoryjnych wskażą zwalczenie zakażenia grzybiczego. Niedostatecznie długie leczenie może

prorowadzić do nawrotu czynnego zakażenia. Chorzy na AIDS z kryptokokowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych lub nawrotową kandydozą jamy ustnej i gardła wymagają zazwyczaj leczenia podtrzymującego w celu zapobiegania nawrotom.

Dorośli

W kandydozie jamy ustnej i gardła dawka wynosi zwykle 50 mg raz na dobę i podaje się ją przez 7-14 dni. Jeżeli zajdzie konieczność, u chorych z ciężko upośledzoną czynnością układu immunologicznego, leczenie można przedłużyć. W przypadku zanikowej kandydozy jamy ustnej, związanej z używaniem protez zębowych, podaje się zazwyczaj 50 mg raz na dobę przez 14 dni, jednocześnie stosując na protezy środki odkażające. W przypadku kandydozy innych śluzówek (za wyjątkiem drożdżycy pochwy), np. zapalenia błony śluzowej przełyku, nieinwazyjnej postaci grzybicy oskrzelowo-płucnej, zakażenia dróg moczowych spowodowanych przez *Candida sp.*, skuteczną dawką jest zazwyczaj 50 mg na dobę, którą stosuje się przez 14-30 dni. W szczególnie ciężkich przypadkach zakażenia śluzówek drożdżakami (*C. albicans*) dawkę można zwiększyć do 100 mg.

W posocznicy drożdżakowej (kandydemii), kandydozie rozsianej i w innych inwazyjnych zakażeniach drożdżakami, podaje się najczęściej 400 mg pierwszego dnia, a następnie 200 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 400 mg na dobę. Czas trwania leczenia zależy od przebiegu klinicznego.

W drożdżycy pochwy, drożdżakowym zapaleniu żołądki należy podać flukonazol doustnie w jednorazowej dawce 150 mg.

W kryptokokowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i w kryptokokozie o innej lokalizacji stosuje się zwykle 400 mg pierwszego dnia, a następnie 200-400 mg raz na dobę. Czas trwania leczenia zależy od odpowiedzi klinicznej i wyników badań mikologicznych, lecz z reguły w kryptokokowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych wynosi przynajmniej 6-8 tygodni. W celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u chorych na AIDS, po pełnym leczeniu wstępnym można flukonazol stosować długotrwale w dawce dobowej 200 mg.

W zakażeniach skóry takich jak: grzybica stóp, grzybica skóry gładkiej i pachwin oraz w drożdżycach powodowanych przez *Candida sp.*, zaleca się podawanie 150 mg raz na tydzień albo 50 mg raz dziennie. Leczenie trwa zwykle 2-4 tygodnie, ale grzybica stóp może wymagać leczenia trwającego 6 tygodni. W łupieżu pstrym zalecana dawka wynosi 50 mg raz na dobę przez 2-4 tygodnie.

W zapobieganiu kandydozie zalecana dawka flukonazolu, wynosi 50-400 mg na dobę, w zależności od indywidualnego ryzyka grzybicy. U pacjentów z dużym ryzykiem zakażenia układowego, np. u których oczekuje się pojawienia głębokiej lub długotrwałej neutropenii (niedobór granulocytów), zalecana dawka dobową wynosi 400 mg. Podawanie flukonazolu należy rozpocząć na kilka/kilkanaście dni przed spodziewanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofilów (granulocytów obojętnochłonnych) we krwi obwodowej przekroczy 1000/mm³.

Dzieci w wieku 6 lat i starsze

Flukonazol kapsułki może być stosowany u dzieci 6-letnich i starszych; nie jest to postać leku odpowiednia dla młodszych dzieci.

Podobnie jak w przypadku analogicznych zakażeń u dorosłych, czas trwania leczenia należy ustalić na podstawie odpowiedzi klinicznej i wyników badań mikologicznych.

Flukonazol podaje się codziennie w jednej dawce dobowej.

Stosowanie u dzieci z zaburzeniem czynności nerek: patrz „Stosowanie u chorych z niewydolnością nerek.”

Leczenie zakażeń drożdżakowych narządów płciowych u dzieci poniżej 16 lat jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania flukonazolu, chyba że leczenie przeciwwgrzybicze jest bezwzględnie konieczne lub brak jest leku alternatywnego.

W kandydozie błon śluzowych (jamy ustnej, gardła) zalecana dawka dobową flukonazolu wynosi 3 mg/kg mc./dobę w ciągu 7 do 14 dni. Pierwszego dnia można zastosować dawkę nasycającą 6 mg/kg mc., by szybciej uzyskać stężenie stacjonarne.

W leczeniu zakażeń drożdżakowych przełyku zalecana dawka flukonazolu to 3 mg/kg mc./dobę; w niektórych przypadkach może być konieczna wyższa dawka - 6 mg/kg mc./dobę.

W leczeniu kandydozy układowej i zakażeń kryptokokowych zaleca się dawkę 6-12 mg/kg m.c. na dobę, w zależności od ciężkości choroby i odpowiedzi klinicznej i mikologicznej. Czas trwania leczenia również zależy od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej.

W zapobieganiu zakażeniom grzybiczym u chorych z upośledzeniem czynności układu immunologicznego, uznanych za chorych zagrożonych neutropenią w następstwie leczenia cytostaticznego lub radioterapii, dawka powinna wynosić 3-12 mg/kg mc./dobę, w zależności od stopnia nasilenia i czasu utrzymywania się wywołanej leczeniem neutropenii (zob. dawkowanie u dorosłych).

W zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z AIDS, które otrzymują leki przeciwwirusowe w pełnych dawkach, flukonazol można podawać długotrwale w dawce 6 mg/kg mc./dobę.

U dzieci nie podawać dawki większej niż 400 mg/dobę.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Jeżeli nie ma danych o zaburzeniach czynności nerek, należy stosować zwykłe dawkowanie. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min.) schemat dawkowania należy zmodyfikować tak, jak to podano poniżej.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Flukonazol wydalany jest głównie w postaci niezmięnionej z moczem. Nie jest konieczna zmiana jednorazowo podanej dawki. U pacjentów z niewydolnością nerek leczenie wieloma dawkami rozpoczyna się od dawek 50-400 mg, a następnie stosuje się dawkę dobową (zależną od wskazań leczniczych) wyliczoną na podstawie następującej tabeli:

Klirens kreatyniny (ml/min.)	Procent zalecanej dawki
>50	100%
11-50 (bez dializy)	50%
Regularna dializa	100% po każdej dializie

4.3. Przeciwwskazania

Flukonazolu nie należy stosować u pacjentów z nadwrażliwością na ten lek, inne pochodne azolowe lub na którąkolwiek z zastosowanych substancji pomocniczych. Przeciwwskazane jest stosowanie flukonazolu wraz z lekami, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, takimi jak: cyzapryd, astemizol, terfenadyna, pimozyd i chinidyna (patrz punkt 4.5.).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

U niektórych pacjentów ze szczególnie ciężkimi chorobami, takimi jak AIDS i nowotwory, podczas stosowania flukonazolu obserwuje się nieprawidłowe parametry czynnościowe układu krwiotwórczego, wątroby, nerek, i inne, ale nie ustalono klinicznego znaczenia związku przyczynowego tych zmian z flukonazolem.

Donoszono o bardzo rzadkich przypadkach martwicy wątroby stwierdzonej w badaniu sekcyjnym u pacjentów, którzy zmarli na ciężkie choroby podstawowe, a leczeni byli dodatkowo wielokrotnymi dawkami flukonazolu. Pacjenci ci otrzymywali jednocześnie wiele innych leków, wśród nich leki hepatotoksyczne i występowały u nich choroby, które mogły spowodować martwicę wątroby.

Leczenie flukonazolem może być przyczyną zaburzeń czynności wątroby od łagodnych (podwyższenie stężeń enzymów wątrobowych w surowicy krwi) do bardzo ciężkich (niewydolność wątroby), dlatego też należy bardzo ostrożnie stosować preparat u osób z niewydolnością wątroby. U pacjentów, u których wystąpią lub nasilą się objawy niewydolności wątroby należy rozważyć zasadność dalszego leczenia flukonazolem.

W rzadkich przypadkach przyjmowanie flukonazolu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz częstoskurczu komorowego *torsade de pointes*.

Należy zachować ostrożność w stosowaniu flukonazolu u pacjentów, u których występują predyspozycje do wystąpienia arytmii, zwłaszcza w sytuacji:

- wrodzonego lub nabytego wydłużenia odstępu QT,
- kardiomiopatii, szczególnie z towarzyszącą niewydolnością serca,
- bradykardii zatokowej,

- objawowych zaburzeń rytmu serca,
- jednoczesnego stosowania leków, które nie są metabolizowane przez izoenzym CYP3 A4, ale powodują wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5.).

Zaburzenia elektrolitowe takie jak: hipokalemia, hipomagnezemia i hipokalcemia należy wyrównać przed rozpoczęciem stosowania flukonazolu.

U pacjentów z zakażeniem HIV częściej występują ciężkie, skórne działania niepożądane (np. toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona). Jeżeli u pacjentów z inwazyjnymi lub ogólnoustrojowymi zakażeniami wystąpi wysypka, należy ich dokładnie obserwować i odstawić flukonazol, jeżeli rozwijają się zmiany pęcherzowe lub rumień wielopostaciowy.

W rzadkich przypadkach donoszono o wystąpieniu reakcji anafilaktycznych (patrz punkt 4.8).

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

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chociaż w przeciętnych dawkach terapeutycznych powinowactwo flukonazolu do cytochromu P450 skierowane jest głównie do grzybiczego cytochromu P450_{DM} to w przypadku większych dawek nie można go wykluczyć. Flukonazol hamuje aktywność podrodziny izoenzymów CYP2C9 i CYP 3A4, co może być podłożem istotnych klinicznie interakcji z lekami przez nie metabolizowanymi, a tym samym nasilać i przedłużać ich działanie.

Alfentanyl (substrat CYP3A4) - jednoczesne przyjmowanie flukonazolu w dawce 400 mg i alfentanylu w dawce 20 µg/kg dożylnie u zdrowych ochotników zwiększyło AUC₁₀ alfentanylu około 2-krotnie i zmniejszyło klirens o 55%, prawdopodobnie na skutek zahamowania CYP3A4. W razie stosowania takiej kombinacji konieczna może być modyfikacja dawki.

Amitryptylina – opisano kilka przypadków zwiększenia stężenia amitryptyliny i wystąpienia objawów toksyczności leków trójpierścieniowych, gdy amitryptylinę stosowano w skojarzeniu z flukonazolem. Jednoczesne podawanie flukonazolu z nortryptyliną, czynnym metabolitem amitryptyliny, prowadziło do zwiększenia stężenia nortryptyliny. Z powodu ryzyka toksycznego działania amitryptyliny, należy rozważyć monitorowanie stężenia amitryptyliny i w razie konieczności modyfikację jej dawki.

Benzodiazepiny (substrat CYP3A4) - flukonazol zastosowany po podaniu doustnym midazolamu powodował istotne zwiększenie stężenia midazolamu i nasilał jego wpływ na czynności psychomotoryczne. Jeżeli konieczna jest terapia benzodiazepinami u pacjentów leczonych flukonazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawek benzodiazepin, a pacjentów należy odpowiednio monitorować.

Antagoniści kanału wapniowego (substraty CYP3A4) - niektórzy antagoniści kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydiny, w tym nifedypina, isradypina, nikardypina, amlodypina, i felodypina, metabolizowani są z udziałem CYP3A4. W piśmiennictwie można spotkać opisy obrzęków obwodowych i (lub) zwiększonego stężenia antagonistów wapnia w surowicy w trakcie równoległego stosowania itrakonazolu i felodypiny, isradypiny lub nifedypiny. Mogą także wystąpić interakcje z flukonazolem.

Celekoksyb (substrat CYP2C9) – w badaniu klinicznym, równoczesne leczenie flukonazolem w dawce 200 mg na dobę i celekoksybem w dawce 200 mg doprowadziło do zwiększenia C_{max} i AUC celekoksybu odpowiednio o 68% i 134%. Uważa się, że przyczyną tej interakcji jest zahamowanie metabolizmu celekoksybu, w którym udział bierze cytochrom P450 2C9. U pacjentów leczonych jednocześnie flukonazolem zaleca się zmniejszenie dawki celekoksybu o połowę.

Leki przeciwzakrzepowe (substrat CYP2C9) – podawanie flukonazolu w trakcie leczenia warfaryną powodowało 2-krotne wydłużenie czasu protrombinowego. Jest to prawdopodobnie spowodowane zahamowaniem metabolizmu warfaryny. Należy również dokładnie kontrolować czas protrombinowy u pacjentów leczonych lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny.

Pochodne sulfonilomocznika (substrat CYP2C9) – flukonazol nasila działanie doustnych leków hipoglikemizujących pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamid, glibenklamid, glipizyd i tolbutamid) u zdrowych ochotników. U pacjentów z cukrzycą flukonazol może być stosowany jednocześnie z podawanymi doustnie pochodnymi sulfonilomocznika, ale należy pamiętać o możliwości wystąpienia hipoglikemii i ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi.

Fenytoina (substrat CYP2C9) – jednoczesne stosowanie flukonazolu i fenytoiny zwiększa w znacznym stopniu stężenie fenytoiny w surowicy. Jeżeli zachodzi konieczność stosowania obu leków jednocześnie, należy sprawdzać stężenie fenytoiny i odpowiednio je modyfikować.

Prednizon (substrat CYP3A4) - u biorców przeszczepu wątroby otrzymujących prednizon wystąpił przełom nadnerczowy po przerwaniu leczenia flukonazolem trwającego 3 miesiące. Odstawienie flukonazolu najprawdopodobniej spowodowało zwiększenie aktywności CYP3A4 prowadząc do przyspieszonego rozkładu prednizonu. Pacjentów otrzymujących długotrwałą terapię flukonazolem i prednizonem należy uważnie obserwować pod kątem objawów niewydolności nadnerczy po odstawieniu flukonazolu.

Cyklosporyna (substrat CYP3A4) – badania kinetyczne u pacjentów z przeszczepem nerek wykazały, że flukonazol w dawce 200 mg/dobę powoli zwiększał stężenie cyklosporyny. Jednakże w innych badaniach z zastosowaniem wielokrotnych dawek 100 mg/dobę, flukonazol nie wpływał na stężenie cyklosporyny u pacjentów z przeszczepem szpiku kostnego. Zaleca się więc sprawdzanie stężenia cyklosporyny w osoczu u chorych otrzymujących jednocześnie flukonazol.

Dydanozyna - jednoczesne podawanie dydanozyny i flukonazolu wydaje się bezpieczne i w niewielkim stopniu wpływa na farmakokinetykę lub skuteczność dydanozyny. Ważne jest jednak, aby monitorować odpowiedź na flukonazol. Korzystna może być zmiana dawkowania flukonazolu tak, aby podać go przed podaniem dydanozyny.

Halofantryna (substrat CYP3A4) - leki hamujące CYP3A4 powodują zahamowanie metabolizmu halofantryny.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (substraty CYP2C9 lub CYP3A4) - ryzyko miopatii ulega zwiększeniu przy podawaniu flukonazolu równocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA, które metabolizowane są z udziałem CYP3A4, takimi jak atorwastatyna i symwastatyna, lub z udziałem CYP2C9, takimi jak fluwastatyna. Na skutek interakcji pomiędzy fluwastatyną i flukonazolem może dojść do zwiększenia pola powierzchni pod krzywą (AUC) fluwastatyny nawet o 200%. Zaleca się ostrożność, gdy jednoczesne podawanie flukonazolu i inhibitorów reduktazy HMG-CoA jest konieczne. Taka kombinacja może wymagać zmniejszenia dawki inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Pacjentów należy obserwować czy nie występują u nich podmiotowe i przedmiotowe objawy miopatii lub rabdomiolizy i aktywności kinazy kreatynowej (CK). Leczenie HMG-CoA należy przerwać w razie zaobserwowania znacznego zwiększenia aktywności CK lub w razie podejrzenia lub rozpoznania miopatii lub rabdomiolizy.

Losartan (substrat CYP2C9) - flukonazol hamuje przemianę losartanu do jego czynnego metabolitu (E-3174), który w dużym stopniu odpowiada za działanie antagonistyczne względem receptora dla angiotensyny II w trakcie leczenia losartanem. Jednoczesne leczenie flukonazolem może również doprowadzić do zwiększenia stężenia losartanu i zmniejszenia stężenia czynnego metabolitu. Zaleca się, aby pacjentów otrzymujących taką kombinację obserwować w celu kontroli nadciśnienia.

Teofilina – podczas stosowania flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni, średni klirens osoczowy teofiliny zmniejszył się o 18%. Pacjentów leczonych teofiliną w wysokich dawkach lub u których występują czynniki zwiększonego ryzyka toksycznego działania teofiliny, należy uważnie obserwować podczas leczenia flukonazolem i w razie konieczności dostosować dawkę teofiliny.

Ryfampicyna - jednoczesne przyjmowanie ryfampicyny i flukonazolu powodowało zmniejszenie AUC o 25% i skrócenie okresu półtrwania flukonazolu o 20%. U pacjentów leczonych jednocześnie tymi dwoma lekami, należy rozważyć zwiększenie dawki flukonazolu.

Hydrochlorotiazyd – w badaniu interakcji farmakokinetycznej u zdrowych ochotników, u których stosowano jednocześnie flukonazol i hydrochlorotiazyd w dawkach wielokrotnych, stężenia flukonazolu w osoczu zwiększały się o 40%. Nie ma konieczności zmiany schematu dawkowania flukonazolu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki moczopędne, jednak pacjentów tych należy obserwować.

Astemizol (substrat CYP3A4) – przedawkowanie astemizolu powodowało wydłużenie odstępu QT i ciężkie komorowe zaburzenia rytmu, częstoskurcz komorowy *torsades de pointes* i zatrzymanie czynności serca. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i astemizolu jest przeciwwskazane ze względu na potencjalne ciężkie, nawet kończące się zgonem, zaburzenia czynności serca.

Ryfabutyna (substrat CYP3A4) – interakcja flukonazolu z ryfabutyną prowadzi do zwiększenia stężenia ryfabutyny w osoczu. Donoszono o zapaleniu błony naczyniowej oka u pacjentów, u których stosowano jednocześnie flukonazol i ryfabutynę. Pacjentów leczonych jednocześnie tymi lekami należy uważnie obserwować.

Zydowudyna – w badaniach interakcji wykazano zwiększenie wartości AUC dla zydowudyny o około 20% i 70%, przy jednoczesnym stosowaniu flukonazolu odpowiednio w dawce 200 mg lub 400 mg na dobę. Jest to prawdopodobnie spowodowane zmniejszeniem konwersji zydowudyny do jej głównego metabolitu. U pacjentów, u których oba leki stosowane są jednocześnie, należy kontrolować, czy nie występują u nich działania niepożądane związane z zydowudyną.

Takrolimus i syrolimus (substraty CYP3A4) - jednoczesne stosowanie flukonazolu i takrolimusu w dawce 0,15 mg/kg dwa razy na dobę zwiększyło C_{min} takrolimusu 1,4- i 3,1-krotnie przy stosowaniu flukonazolu w dawkach odpowiednio 100 mg i 200 mg. U pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i takrolimus opisywano toksyczne działanie na nerki. Mimo, że nie przeprowadzono badań oceniających

interakcje między flukonazolem i syrolimusem, można spodziewać się podobnych interakcji jak przy stosowaniu takrolimusu. U pacjentów równolegle otrzymujących takrolimus lub syrolimus i flukonazol należy monitorować stężenie takrolimusu/syrolimusu w osoczu i objawy toksyczności.

Trimetrexat – flukonazol może hamować metabolizm trimetrexatu, prowadząc do zwiększenia stężenia trimetrexatu w osoczu. Jeżeli nie można uniknąć takiej kombinacji, należy uważnie monitorować stężenie trimetrexatu surowicy i objawy toksyczności.

Cyzapryd (CYP3A4) – donoszono o działaniach niepożądanych na serce, w tym zaburzenia rytmu typu *torsades de pointes* u pacjentów, którym podawano jednocześnie flukonazol i cyzapryd. U większości tych pacjentów występowała skłonność do arytmii albo ciężka choroba podstawowa, ale związek zgłoszonych działań niepożądanych z możliwą interakcją flukonazol-cyzapryd nie został wyraźnie określony. Ze względu na ciężkie następstwa takiej interakcji, cyzapryd jest przeciwwskazany u pacjentów zażywających flukonazol.

Terfenadyna (w dawce 400 mg lub wyższej) – z powodu pojawienia się ciężkich arytmii serca (*torsades de pointes*) wywołanych wydłużeniem odstępu QT_c u pacjentów przyjmujących inne przeciwgrzybicze leki azolowe jednocześnie z terfenadyną, przeprowadzone zostało badanie tej interakcji. W badaniu, w którym podawano flukonazol w dawce 200 mg, nie stwierdzono wydłużenia odstępu QT_c. Inne badanie z zastosowaniem dawek 400 i 800 mg flukonazolu na dobę wykazało, że flukonazol zażywany wielokrotnie w dawkach dobowych 400 mg lub większych jednocześnie z terfenadyną, znacząco zwiększał jej stężenie. W pojedynczych zgłoszeniach donoszono o przypadkach kołatania serca, tachykardii, zawrotów głowy i bólu w klatce piersiowej u pacjentów leczonych jednocześnie flukonazolem i terfenadyną, jednak związek tych działań niepożądanych z zastosowanym lekiem nie został wyraźnie określony. Ze względu na możliwe ciężkie następstwa tej interakcji przeciwwskazane jest stosowanie obu tych leków jednocześnie.

Doustne środki antykoncepcyjne – przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne, w których podawano doustne środki antykoncepcyjne i flukonazol w dawkach wielokrotnych. Flukonazol w dawce 50 mg nie miał wpływu na stężenie żadnego z hormonów, natomiast w dawce 200 mg powodował zwiększenie wartości AUC dla etynyloestradiolu i lewonorgestrelu, odpowiednio o 40% i 24%. Jest więc bardzo mało prawdopodobne, aby wielokrotne stosowanie flukonazolu w tych dawkach wpływało na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

Steroidy endogenne – flukonazol w dawce 50 mg na dobę nie wpływał na stężenie endogennych steroidów u kobiet; dawka od 200 mg do 400 mg nie wywierała klinicznie istotnego działania na stężenie endogennych steroidów ani na odpowiedź stymulowaną ACTH u zdrowych ochotników – mężczyzn.

Amfoterycyna B - badania *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach wykazały antagonizm pomiędzy amfoterycyną B i pochodnymi azolowymi. Mechanizm działania pochodnych imidazolu polega na hamowaniu syntezy ergosterolu w błonach komórkowych grzybów. Amfoterycyna B działa poprzez wiązanie steroli w błonie komórkowej i zmianę przepuszczalności błony. Dotychczas nie poznano skutku klinicznego tego antagonizmu, jednak może być on podobny do skutku zastosowania amfoterycyny B i siarczanu cholesterylu.

Badania interakcji wykazały, że nie wystąpiły klinicznie znaczące zaburzenia wchłaniania flukonazolu podczas jednoczesnego przyjmowania flukonazolu z pokarmem, cymetydyną, środkami zobojętniającymi sok żołądkowy oraz po zabiegu napromieniowania całej powierzchni ciała w związku z przeszczepem szpiku kostnego.

4.6. Ciąża lub okres karmienia piersią

Brak jest odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. U dzieci, których matki przez 3 miesiące lub dłużej leczono dużymi dawkami flukonazolu (400 do 800 mg/dobę) z powodu kokcydiodomikozы, opisywano liczne wady wrodzone, jednak związek między tymi nieprawidłowościami i flukonazolem nie jest znany.

Flukonazolu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W przypadku konieczności leczenia kobiet w wieku rozrodczym zaleca się równoczesne stosowanie skutecznej metody zapobiegania ciąży.

Nie zaleca się stosowania preparatu w okresie karmienia piersią, ponieważ flukonazol przenika do mleka matki osiągając tam stężenie zbliżone do stężenia występującego w osoczu krwi.

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

Flukonazol nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Flukonazol jest dobrze tolerowany. Najczęściej występujące działania niepożądane flukonazolu obserwowane w czasie badań klinicznych podano poniżej.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania stosując następujące określenia:

- bardzo często: $\geq 1/10$
- często: $\geq 1/100$, $< 1/10$
- niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
- rzadko: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
- bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy.

Niezbyt często: drgawki, zawroty głowy, parestezje, drżenie, suchość w ustach, nasilone pocenie się.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka.

Niezbyt często: świąd.

Rzadko: złuszczone zaburzenia skóry (zespół Stevensa-Johnsona), utrata włosów.

Bardzo rzadko: złuszczone zaburzenia skóry (zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka), postać wysiękowa rumienia wielopostaciowego.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności i wymioty, ból brzucha, biegunka.

Niezbyt często: jadłowstręt, zaparcie, niestrawność, wzdęcia.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt często: bóle mięśni.

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: bezsenność, senność.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Często: klinicznie istotne zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej

Niezbyt często: cholestaza, uszkodzenie hepatocytów, żółtaczka, klinicznie istotne zwiększenie całkowitej bilirubiny.

Rzadko: marskość wątroby, niewydolność wątroby, zapalenie wątroby.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: niedokrwistość.

Rzadko: leukopenia, w tym neutropenia i agranulocytoza, małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadkie: anafilaksje.

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy i świąd.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Rzadko: hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia.

Inne:

Niezbyt często: zmęczenie, złe samopoczucie, osłabienie, gorączka, zaburzenia smaku.

4.9. Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania flukonazolu należy monitorować parametry życiowe oraz zastosować leczenie objawowe. W razie konieczności wykonać płukanie żołądka.

Może być wymagana hemodializa - sesja trzygodzinna zmniejsza stężenie preparatu w osoczu o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego

Kod ATC: J 02 AC 01

Flukonazol należy do klasy leków przeciwgrzybiczych – triazoli. Jest silnym i specyficznym inhibitorem syntezy ergosterolu przez grzyby. Flukonazol wykazuje dużą swoistość w stosunku do występujących u grzybów enzymów zależnych od cytochromu P-450. W jego obecności komórki grzyba nie mogą produkować ergosteroli i następuje nagromadzenie lanosterolu w komórkach grzyba. Brak ergosterolu w błonach komórkowych grzyba niszczy strukturę membran komórkowych oraz zaburza wiele czynności takich jak transport azotu, synteza chityny. W dużych stężeniach flukonazol może zwiększać saturację kwasów tłuszczowych błony komórkowej grzyba. W wyniku działania flukonazolu, wzrost i namnażanie grzybów nie jest możliwe. Flukonazol stosowany w dawce 50 mg na dobę przez 28 dni, nie miał wpływu na stężenie testosteronu w surowicy krwi u mężczyzn ani na stężenie hormonów steroidowych u kobiet w wieku rozrodczym.

Flukonazol wykazuje aktywność wobec *Candida* sp. (z wyjątkiem *C. krusei* i kilku szczepów *C. glabrata*), *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* oraz wobec dermatofitów.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Flukonazol jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po 0,5 do 1,5 godziny po podaniu doustnym. Po podaniu doustnym flukonazolu w osoczu stwierdza się ponad 90% stężenia występującego po podaniu dożylnym. Wchłanianie jest niezależne od pH i treści żołądka. Rodzaj pokarmu nie ma istotnego wpływu na wchłanianie flukonazolu. Flukonazol wiąże się w 11-12% z białkami osocza, co powoduje duże stężenie leku w ślinie, w płynie stawowym, w płynie otrzewnowym, w wydzielinie z pochwy, zbliżone do stężenia w osoczu. Bardzo dobrze przenika do tkanek i płynów ustrojowych, w tym do płynu mózgowo-rdzeniowego, w którym stężenie osiąga 80% wartości stężenia we krwi. Stężenie w ślinie i wydzielinie pochwy jest równe stężeniu we krwi natomiast stężenie w warstwie rogowej naskórka jest 10 razy większe.

Okres półtrwania wynosi średnio 30 godzin. Flukonazol jest wydalany w 80% przez nerki w postaci niezmięnionej, 11% jest wydalane przez nerki w postaci metabolitów. U dzieci natomiast wydalanie flukonazolu jest szybsze, a okres półtrwania w osoczu wynosi około 14 godzin.

Długi okres półtrwania w fazie eliminacji leku z osocza daje podstawę do zastosowania pojedynczej dawki w kandydozie pochwy oraz dawkowania raz na dobę we wszystkich innych wskazaniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane z konwencjonalnych badań toksyczności powtórnej dawki, genotoksyczności oraz karcinogenotoksyczności nie wykazują dla człowieka specjalnego ryzyka nie podanego w innych sekcjach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów odnotowywano wzrost częstości występowania wodonerczy, rozszerzenia miedniczek nerkowych oraz zwiększoną śmiertelność zarodków. Odnotowywany był wzrost zmian anatomicznych oraz opóźnienie kostnienia, jak również przenoszona ciąża i trudny poród. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u królików odnotowywano poronienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, sodu laurylosiarczan.

Otoczka: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Chronić od światła.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Flucofast, 50 mg: tekturowe pudełko z ulotką zawierające 1 lub 2 blistry po 7 kapsułek.

Flucofast, 150 mg: tekturowe pudełko z ulotką zawierające 1 kapsułkę w blistrze.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medana Pharma SA

98-200 Sieradz, ul. Wł. Łokietka 10

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

Kapsułki 50 mg: 4905

Kapsułki 150 mg: 4906

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

Kapsułki 50 mg

17.04.2000r. / 13.05.2005r. / 02.06.2006r. / 21.05.2008 r.

Kapsułki 150 mg

17.04.2000r. / 13.05.2005r. / 02.06.2006r. / 21.05. 2008 r.

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

03.10.2008r.

730178095
MEDANA PHARMA S.A.
ul. Władysława Łokietka 10
98-200 Sieradz

DYREKTOR
Zakładu Badawczo-Wdrożeniowego
mgr farm. Marian Iwańczyk