

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**FLUMYCON 200 mg, kapsułki**

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 200 mg flukonazolu (*Fluconazolum*).

Substancje pomocnicze wykazujące działanie biologiczne: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, w kolorze białym

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

- Kandydozy układowe, w tym kandydemia (obecność drożdżaków we krwi krążącej), kandydoza rozsiana, wieloogniskowa i inne postaci inwazyjnych zakażeń grzybiczych takie, jak: zakażenia otrzewnej, wsierdzia, dróg oddechowych i moczowych. Można leczyć zakażenia grzybicze u pacjentów z nowotworami, pacjentów pozostających na oddziałach intensywnej opieki medycznej, także tych, u których stosowana jest terapia cytotoksyczna i immunosupresyjna;

- Zakażenia wywołane przez *Cryptococcus spp.*: kryptokokowe zapalenie opon mózgowych i zakażenia kryptokokowe innych narządów, np. kryptokokoza płuc, kryptokokoza skóry.

Leczenie można stosować u pacjentów z prawidłową odpornością, a także u pacjentów z AIDS, po przeszczepach organów lub ze zmniejszoną odpornością spowodowaną innymi czynnikami.

- Zapobieganie:
  - nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z AIDS lub zakażeniem HIV;

- zakażeniom grzybiczym u pacjentów z osłabioną odpornością, ze względu na ryzyko zakażenia *Candida* w wyniku neutropenii występującej w następstwie cytotoksycznej chemioterapii albo radioterapii, również u pacjentów po transplantacji szpiku kostnego.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Lek jest stosowany doustnie.

Leczenie flukonazolem można rozpocząć jeszcze przed uzyskaniem wyników badań mikologicznych, jednakże po uzyskaniu tych danych należy odpowiednio dostosować terapię przeciwgrzybiczą.

Dawkę dobową flukonazolu należy określić w zależności od rodzaju i nasilenia zakażenia grzybiczego.

Konieczne jest zwykle wielokrotne podanie dawek, a terapię należy kontynuować do czasu, gdy objawy kliniczne i wyniki testów laboratoryjnych wskażą na ustąpienie zakażenia grzybiczego.

Za krótkie leczenie może prowadzić do nawrotu zakażenia. U pacjentów z AIDS chorych na kryptokokowe zapalenie opon mózgowych zazwyczaj konieczne jest kontynuowanie leczenia podtrzymującego, aby zapobiec nawrotom.

#### *Dorośli*

- **Kandydozy układowe, w tym kandydemia (obecność drożdżaków we krwi krążącej), kandydoza rozsiana, wielogniskowa i inne postaci inwazyjnych zakażeń grzybiczych:** zwykle 400 mg pierwszego dnia, a następnie 200 mg na dobę. W zależności od reakcji klinicznej, dawkę można zwiększyć do 400 mg na dobę. Czas leczenia ustala się na podstawie stanu pacjenta.
- **Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zakażenia kryptokokowe innych narządów:** zwykle 400 mg pierwszego dnia, następnie 200 mg do 400 mg jeden raz na dobę. Czas leczenia wynosi zwykle 6 do 8 tygodni.
- **Zapobieganie nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z AIDS lub zakażeniem HIV:** po zakończeniu pełnego cyklu kuracji podstawowej, flukonazol można podawać w dawce 100 mg do 200 mg. Czas podawania nie jest ograniczony.
- **Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z osłabioną odpornością:** po ocenie ryzyka wystąpienia neutropenii w następstwie leczenia cytotoksycznego (chemio- lub

radioterapii), należy stosować dawkę od 50 do 400 mg jeden raz na dobę, w zależności od stopnia ryzyka rozwoju zakażenia. W razie konieczności zastosowania dawki mniejszej niż 200 mg należy zastosować postać leku umożliwiającą podanie mniejszej dawki flukonazolu (dostępne produkty Flumycon, kapsułki w dawkach 50 mg, 100 mg i 150 mg). W przypadku dużego ryzyka zakażenia układowego, np. u pacjentów, u których można spodziewać się neutropenii o znacznym nasileniu lub przewlekłej, jak również podczas transplantacji szpiku kostnego, zalecana dawka wynosi 400 mg raz na dobę. Podawanie flukonazolu należy rozpocząć kilka dni przed spodziewanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po zwiększeniu liczby granulocytów obojętnochłonnych powyżej  $1000/\text{mm}^3$ .

### ***Dzieci***

Czas trwania terapii, jak w przypadku podobnych zakażeń u dorosłych, zależy od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej. Flukonazol należy podawać dzieciom w jednej dawce dobowej każdego dnia.

Do leczenia zakażeń grzybiczych u dzieci powyżej 1 rż. przeznaczony jest Flumycon w postaci syropu, u dzieci młodszych – Flumycon w postaci roztworu do infuzji. U dzieci w wieku powyżej 3 lat można zastosować również kapsułki zawierające mniejsze dawki flukonazolu (50 mg i 100 mg).

Kapsułki 200 mg można ewentualnie zastosować u dzieci starszych, o odpowiednio dużej masie ciała. Podobnie, jak w przypadku pacjentów dorosłych, czas leczenia zależy od odpowiedzi klinicznej i wyników badania mikologicznego. Stosuje się wówczas następujące dawkowanie:

- we wskazaniach, w których dorosłym pacjentom podaje się dawki 100 mg, dzieciom podaje się dawkę 3 mg/kg mc.,
- we wskazaniach, w których dorosłym pacjentom podaje się dawki 200 mg, dzieciom podaje się dawkę 6 mg/kg mc.,
- we wskazaniach, w których dorosłym pacjentom podaje się dawki 400 mg, dzieciom podaje się dawkę 12 mg/kg mc.

**Nie podawać dawki większej niż 400 mg/dobę.**

- **Kandydozy układowe:** w leczeniu kandydemii i kandydoz rozsianych, wieloogniskowych zalecana dawka wynosi od 6 mg do 12 mg/kg mc. raz na dobę, w zależności od nasilenia zakażenia.
- **Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych:** w leczeniu ostrego kryptokokowego zapalenia opon mózgowych zaleca się dawkę 12 mg/kg mc. pierwszego dnia, następnie 6 mg/kg mc. raz

na dobę. W zależności od reakcji pacjenta lekarz może zdecydować o zastosowaniu dawki 12 mg/ kg mc. raz na dobę.

- **Zapobieganie nawrotom kryptokokowego zapalenia opon u dzieci z AIDS:** zalecana dawka wynosi 6 mg/kg mc. raz na dobę.

#### ***Pacjenci w podeszłym wieku***

Jeżeli nie występuje zaburzenie czynności nerek, zaleca się dawkowanie zwykle stosowane u pacjentów dorosłych. U pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min) należy zastosować schemat dawkowania podany poniżej.

#### ***Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek***

Flukonazol wydalany jest głównie z moczem w postaci niezmienionej. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (również u dzieci), u których konieczne jest leczenie wielokrotnymi dawkami flukonazolu, w pierwszym dniu należy zastosować dawkowanie zgodne ze wskazaniem, a następnie dawkę dobową ustalić na podstawie danych zamieszczonych w poniższej tabeli:

<b>Klirens kreatyniny (ml/min)</b>	<b>% zalecanej dawki</b>
>50	100%
≤50 (pacjenci nie dializowani)	50%
Pacjenci regularnie dializowani	100% po każdej dializie

#### **4.3. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na flukonazol i inne pochodne triazolowe lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jednoczesne podanie z terfenadyną lub cyzaprydem, o których wiadomo, że wydłużają odcinek QT i są metabolizowane przez CYP 3A4 (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

#### **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 czynności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek i inne, ale kliniczne znaczenie i związek przyczynowy tych zmian ze stosowaniem flukonazolu są niejasne.

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.

W przypadkach toksycznego działania na wątrobę nie obserwowano oczywistego związku z całkowitą dawką dobową flukonazolu, czasem trwania kuracji, płcią i wiekiem pacjenta; nieprawidłowości były zwykle przemijające i nie powodowały konieczności przerwania podawania leku. Ponieważ jednak nie można wykluczyć związku przyczynowego z podawaniem flukonazolu, pacjenci, u których nasilają się objawy zaburzenia czynności wątroby powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą, aby nie doszło do cięższych uszkodzeń tego narządu. Należy przerwać podawanie leku, jeżeli w czasie leczenia nasilają się objawy wskazujące na uszkodzenie wątroby.

Podczas leczenia flukonazolem rzadko notowano przypadki złuszczenia zmian skórnych takich, jak zespół Stevensa-Johnsona, czy martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Pacjenci z AIDS są bardziej podatni na rozwój ciężkich reakcji skórnych po podaniu różnych leków.

Jeżeli podejrzewa się, że wystąpienie wysypki związane było z zażyciem flukonazolu, nie zaleca się dalszego stosowania leku. Jeżeli u pacjentów z inwazyjnym zakażeniem układowym wystąpi wysypka, powinni oni pozostawać pod ścisłą kontrolą, a w przypadku wystąpienia zmian takich, jak pęcherze czy rumień wielopostaciowy, leczenie należy przerwać.

Podczas stosowania leku rzadko notowano przypadki reakcji anafilaktycznych.

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, może być związane z wydłużeniem odstępu QT w elektrokardiogramie. Podczas badań po wprowadzeniu leku do obrotu, u pacjentów leczonych flukonazolem zanotowano bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT i *torsade de pointes*. Chociaż nie potwierdzono w pełni związku tych zaburzeń ze stosowaniem flukonazolu, lek należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których wstępuje ryzyko arytmii, np.:

- wrodzone lub nabyte, udokumentowane wydłużenie odstępu QT,
- kardiomiopatia, zwłaszcza niewydolność mięśnia sercowego,
- bradykardia zatokowa,
- arytmia objawowa,
- jednoczesne stosowanie leków niemetabolizowanych przez CYP3A4, wydłużających odstęp QT,
- zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia).

Ze względu na zawartość laktozy w produkcie Flumycon kapsułki 200 mg, pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Podane poniżej interakcje dotyczą wielokrotnego podawania flukonazolu.

*Ryfampicyna:* jednoczesne podanie flukonazolu i ryfampicyny 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 badaniach kinetycznych jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek hydrochlorotiazydu zdrowym ochotnikom otrzymującym flukonazol powodowało zwiększenie stężenia flukonazolu w osoczu o 40%. Nie ma konieczności zmiany schematu dawkowania w przypadku jednoczesnego podawania diuretyków, ale należy wziąć to pod uwagę przepisując flukonazol.

*Leki przeciwzakrzepowe:* w badaniu interakcji flukonazol u zdrowych mężczyzn wydłużał czas protrombinowy (o 12%) po podaniu warfaryny. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu leku na rynek, podobnie jak w przypadku innych przeciwgrzybiczych leków azolowych, notowano przypadki krwawień (siniaki, krwawienie z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz, smoliste stolce) w związku z wydłużeniem czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i warfarynę. Należy dokładnie kontrolować czas protrombinowy u pacjentów leczonych jednocześnie lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny.

*Benzodiazepiny (o krótkim czasie działania):* flukonazol zastosowany po doustnym podaniu midazolamu powodował istotne zwiększenie stężenia midazolamu i nasilał jego wpływ na czynności psychomotoryczne. Takie działanie midazolamu było wyraźniejsze po doustnym niż po dożylnym podaniu flukonazolu. Jeżeli konieczna jest terapia benzodiazepinami u pacjentów leczonych flukonazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawek benzodiazepin, a pacjentów należy odpowiednio kontrolować.

*Pochodne sulfonilomocznika:* flukonazol powodował u zdrowych ochotników wydłużenie okresu półtrwania w osoczu podawanych jednocześnie doustnych leków przeciwcukrzycowych

pochodnych sulfonylomocznika (chlorpropamid, glibenklamid, glipizyd, tolbutamid). Flukonazol i doustne pochodne sulfonylomocznika mogą być stosowane jednocześnie u pacjentów z cukrzycą, ale należy wziąć pod uwagę możliwość występowania hipoglikemii.

*Fenytoina:* jednoczesne podanie flukonazolu i fenytoiny może powodować zwiększenie stężenia fenytoiny w stopniu istotnym klinicznie. Jeżeli konieczne jest podanie obu leków jednocześnie, należy kontrolować stężenie fenytoiny, a dawkę jej dostosować tak, aby utrzymać stężenie terapeutyczne.

*Doustne środki antykoncepcyjne:* przeprowadzono dwa badania kinetyczne z zastosowaniem doustnych złożonych środków antykoncepcyjnych i wielokrotnych dawek flukonazolu. Po podaniu dawki 50 mg flukonazolu nie notowano zmian stężenia któregośkolwiek z hormonów, po dawce 200 mg/dobę dochodziło do zwiększenia AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu, odpowiednio o 40% i 24%. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby wielokrotne stosowanie flukonazolu w tych dawkach wpływało na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

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

*Cyklosporyna:* badania kinetyczne u pacjentów z przeszczepem nerek wykazały, że flukonazol w dawce 200 mg/dobę powoli zwiększał stężenia 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 monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów leczonych flukonazolem.

*Teofilina:* w badaniach interakcji z zastosowaniem placebo, podanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni powodowało zmniejszenie o 18% średniego klirensu teofiliny w osoczu. Pacjentów leczonych dużymi dawkami teofiliny albo pacjentów ze zwiększonym ryzykiem toksyczności teofiliny z innych powodów, należy obserwować podczas zażywania flukonazolu w celu wykrycia objawów toksycznego działania teofiliny, a w przypadku wystąpienia takich objawów dawki należy odpowiednio dostosować.

*Terfenadyna:* z powodu pojawienia się ciężkich arytmii wywołanych wydłużeniem odstępu QTc u pacjentów otrzymujących inne przeciwgrzybicze leki azolowe w skojarzeniu z terfenadyną, przeprowadzone zostało badanie tej interakcji. Jedno z badań z zastosowaniem flukonazolu w

dawce 200 mg/dobę nie wykazało wydłużenia odstępu QTc. Inne badanie z zastosowaniem dawek 400 mg i 800 mg flukonazolu na dobę wykazało, że flukonazol zażywany wielokrotnie w dawkach dobowych 400 mg lub większych jednocześnie z terfenadyną, znacząco zwiększał jej stężenia.

W spontanicznych zgłoszeniach donoszono o przypadkach kołatania serca, tachykardii, zawrotach głowy i bólu w klatce piersiowej u pacjentów leczonych jednocześnie flukonazolem i terfenadyną, ale związek tych działań niepożądanych z zastosowanym lekiem albo chorobą podstawową nie został wyraźnie określony. Ze względu na możliwe ciężkie następstwa tej interakcji nie zaleca się stosowania terfenadyny razem z flukonazolem (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

*Cyzapryd:* donoszono o działaniach niepożądanych na serce, w tym o wystąpieniu *torsade de pointes* u pacjentów, którym podawano jednocześnie flukonazol i cyzapryd. U większości tych pacjentów występowała skłonność do arytmii albo ciężka choroba podstawowa i związek zgłaszanych działań niepożądanych z możliwą interakcją flukonazol-cyzapryd nie został wyraźnie określony. Ze względu na ciężkie następstwa takiej interakcji, cyzapryd jest przeciwwskazany u pacjentów otrzymujących flukonazol (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

*Zydowudyna:* przeprowadzono dwa badania kinetyki, w których stwierdzono zwiększenie stężeń zydowudyny, najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem konwersji zydowudyny do jej głównego metabolitu. W jednym z badań określono stężenia zydowudyny u pacjentów z AIDS lub z zespołem związanym z AIDS (*ang. AIDS related complex – ARC*) przed podaniem i po podaniu flukonazolu w dawce 200 mg na dobę przez 15 dni. Obserwowano znaczące zwiększenie (o 20%) AUC zydowudyny. W drugim badaniu randomizowanym, prowadzonym metodą krzyżową w dwóch okresach i z zastosowaniem dwóch schematów leczenia, określano stężenia zydowudyny u pacjentów z zakażeniem HIV. Pacjenci otrzymywali zydowudynę w dawce 200 mg co 8 godzin z flukonazolem w dawce 400 mg/dobę albo bez flukonazolu przez 7 dni, w dwóch schematach, z odstępem 21 dni. AUC zydowudyny znacząco zwiększyło się (o 74%) podczas jednoczesnego podawania z flukonazolem. Pacjentów otrzymujących takie połączenie leków należy obserwować, czy nie występują u nich reakcje niepożądane związane z zydowudyną.

*Ryfabutyna:* 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.

*Takrolimus:* w wyniku interakcji flukonazol-takrolimus może dochodzić do zwiększenia stężenia leku takrolimus w surowicy krwi. Donoszono o toksycznym wpływie na nerki u pacjentów,

u których stosowano jednocześnie flukonazol i takrolimus. Pacjentów, którym podaje się jednocześnie oba te leki, należy uważnie obserwować.

*Astemizol i inne leki metabolizowane przez cytochrom P-450:* stosowanie flukonazolu u pacjentów leczonych astemizolem lub innymi lekami metabolizowanymi przez układ cytochromu P-450 może być związane ze zwiększeniem stężenia tych leków w surowicy krwi. Przy braku jednoznacznej informacji, należy zachować ostrożność podając jednocześnie flukonazol z innymi lekami i dokładnie kontrolować stan pacjentów.

Badania interakcji wykazały, że podczas jednoczesnego podawania flukonazolu doustnie z pokarmem, cymetydyną, środkami zobojętniającymi sok żołądkowy albo u pacjentów napromieniowanych (całe ciało) w związku z transplantacją szpiku, nie występowały klinicznie znaczące zaburzenia wchłaniania flukonazolu.

Nie prowadzono badań interakcji flukonazolu z innymi lekami, ale interakcje takie mogą wystąpić.

#### **4.6. Ciąża i laktacja**

##### *Ciąża*

Brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań przeprowadzonych u kobiet w ciąży. Opisano wiele przypadków wad wrodzonych u niemowląt, których matki były leczone z powodu kokcydioidomikozy dużymi dawkami flukonazolu (400 do 800 mg/dobę) przez 3 miesiące lub dłużej. Związek między zastosowaniem flukonazolu a wystąpieniem tych nieprawidłowości jest niejasny. Dlatego flukonazolu nie należy stosować u kobiet w ciąży, a pacjentkom, które mogą zajść w ciążę należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w okresie leczenia flukonazolem.

##### *Laktacja*

W mleku kobiecym wykryto flukonazol w stężeniu zbliżonym do stężenia występującego w osoczu krwi, dlatego nie zaleca się stosowania flukonazolu w okresie karmienia piersią.

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

Jest mało prawdopodobne, aby flukonazol zaburzał zdolność kierowania pojazdami i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8. Działania niepożądane

Flukonazol jest na ogół dobrze tolerowany. Najczęściej występujące działania niepożądane obserwowane w czasie badań klinicznych z zastosowaniem flukonazolu podano poniżej, z uwzględnieniem układów i narządów, których dotyczą:

*Zaburzenia układu nerwowego:* bóle głowy.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* wysypka.

*Zaburzenia żołądka i jelit:* ból brzucha, biegunka, wzdęcia, nudności.

U niektórych pacjentów, przede wszystkim u tych z ciężką chorobą taką, jak AIDS czy nowotwór, podczas leczenia flukonazolem obserwowano zmiany w wynikach badań czynności nerek i układu krwiotwórczego oraz zaburzenia czynności wątroby, jednak znaczenie kliniczne i związek z zastosowaniem flukonazolu nie został jednoznacznie ustalony (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* objawy toksycznego działania na wątrobę, czasem prowadzące do zgonu, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, aminotransferaz wątrobowych, zwiększone stężenie bilirubiny.

Działania niepożądane, które wystąpiły po wprowadzeniu leku na rynek:

*Zaburzenia układu nerwowego:* zawroty głowy, drgawki, zaburzenia smaku.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* łysienie, złuszczające choroby skóry z zespołem Stevensa-Johnsona i martwicą toksyczno-rozpływną naskórka włącznie.

*Zaburzenia żołądka i jelit:* niestrawność, wymioty.

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* leukopenia, w tym neutropenia i agranulocytoza, trombocytopenia.

*Zaburzenia układu immunologicznego:* reakcje alergiczne i anafilaktyczne (wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, świąd).

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, martwica komórek wątroby, żółtaczka.

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia.

*Zaburzenia serca:* wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

#### 4.9. Przedawkowanie

Zanotowano jeden przypadek przedawkowania flukonazolu u 42-letniego pacjenta z HIV, u którego wystąpiły omamy i zachowanie paranoidalne po zażyciu 8,2 g leku. Objawy te ustąpiły w ciągu 48 godzin leczenia szpitalnego.

W przypadku przedawkowania flukonazolu należy monitorować czynności życiowe i zastosować leczenie objawowe. W razie konieczności można wykonać płukanie żołądka.

Ponieważ flukonazol w dużym stopniu wydalany jest z moczem, wymuszona diureza prawdopodobnie zwiększa eliminację flukonazolu. 3-godzinna hemodializa zmniejsza stężenie flukonazolu w osoczu o około 50%.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

*Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu.*

*Kod ATC: J02 AC 01.*

Flukonazol, należący do triazolowych leków przeciwgrzybiczych, jest silnym i selektywnym inhibitorem enzymów niezbędnych do syntezy ergosterolu. Flukonazol działa w różnych zakażeniach grzybiczych u zwierząt. Działa na grzybice oportunistyczne takie, jak: zakażenia *Candida spp.*, w tym kandydozy układowe u zwierząt o osłabionej odporności, *Cryptococcus neoformans*, w tym zakażenia wewnątrzczaszkowe, *Microsporium spp.* i *Trichophyton spp.* Wykazano działanie flukonazolu w grzybicach endemicznych na modelach zwierzęcych takich, jak: zakażenia *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, włączając zakażenia wewnątrzczaszkowe oraz *Histoplasma capsulatum* u zwierząt o prawidłowej i obniżonej odporności.

Donoszono o przypadkach dodatkowych zakażeń szczepami *Candida* innymi niż *C. albicans*, które są często niewrażliwe na flukonazol (np. *Candida krusei*). W takich przypadkach należy zastosować alternatywne leczenie przeciwgrzybicze.

Flukonazol jest wysoce specyficzny w stosunku do enzymów zależnych od cytochromu P-450 grzyba. Podawany w dawce 50 mg/dobę przez okres do 28 dni nie wpływa na stężenie testosteronu w osoczu u mężczyzn ani na stężenia hormonów steroidowych u kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol w dawce 200 do 400 mg/dobę nie wykazuje klinicznie istotnego wpływu na stężenie endogennych steroidów lub na odpowiedź wywołaną przez ACTH u zdrowych ochotników płci męskiej. Badania

interakcji z fenazonem wykazały, że zarówno pojedyncze, jak i wielokrotne dawki 50 mg flukonazolu nie mają wpływu na jego metabolizm.

## **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania i osiąga w osoczu stężenie (i dostępność biologiczną) odpowiadające 90% stężenia po podaniu dożylnym. Jednoczesne przyjęcie pokarmu nie wpływa na wchłanianie leku po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu lek osiąga pomiędzy 0,5 a 1,5 godziny po podaniu na czczo. Okres półtrwania w osoczu wynosi około 30 godzin. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki. Lek osiąga 90% stężenia stacjonarnego w ciągu 4 do 5 dni po wielokrotnym podaniu, jeden raz na dobę.

Po podaniu dawki nasycającej (w 1. dniu) będącej podwojoną, zazwyczaj stosowaną dawką dobową, możliwe jest osiągnięcie w przybliżeniu 90% stężenia występującego w stanie stacjonarnym w osoczu do 2. dnia. Względna objętość dystrybucji jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami osocza jest niewielkie (11 do 12%).

Flukonazol dobrze przenika do wszystkich badanych płynów w organizmie. Stężenia flukonazolu w ślinie i płwocinie są porównywalne do stężenia w osoczu. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, stężenie flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi w przybliżeniu 80% stężenia występującego w osoczu.

Duże stężenia, większe od uzyskiwanych w osoczu lek osiąga w warstwie rogowej naskórka, naskórku, skórze właściwej i w wydzielanym pocie. Flukonazol gromadzi się w warstwie rogowej, gdzie po 12 dniach podawania w dawce 50 mg/dobę jego stężenie wynosiło 73  $\mu\text{g/g}$ , a 7 dni po przerwaniu leczenia stężenie to wynosiło 5,8  $\mu\text{g/g}$ .

Flukonazol wydalany jest głównie przez nerki, około 80% podanej dawki wydala się z moczem w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Brak dowodów na występowanie we krwi metabolitów.

## **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### *Działanie toksyczne na układ rozrodczy*

Po podaniu flukonazolu w dawkach 25 mg/kg mc., 50 mg/kg mc. i większych obserwowano zwiększenie częstości występowania anatomicznych nieprawidłowości w budowie płodu i opóźnienia w kostnieniu. Po dawkach od 80 mg/kg mc. do 320 mg/kg mc. (w przybliżeniu 20 do 60-krotnie

większe od zalecanych u ludzi) obserwowano zwiększenie śmiertelności embrionów szczurzych oraz nieprawidłowości w budowie płodów takie, jak: żebra dodatkowe, rozszczep podniebienia, nieprawidłowe kostnienie w obrębie trzewioczaszki. Jest to związane z hamowaniem syntezy estrogenów u szczurów i może być wynikiem znanego wpływu zmniejszenia stężenia estrogenów na ciążę, organogenezę i poród.

#### *Działanie rakotwórcze*

W badaniach na myszach i szczurach nie wykazano działania rakotwórczego po podaniu doustnym flukonazolu w dawkach 2,5; 5 lub 10 mg/kg mc./dobę podawanych przez 24 miesiące. Dawki 5 i 10 mg/kg mc. jedynie u samców szczurzych powodowały zwiększenie liczby przypadków gruczolaka wątrobowo-komórkowego.

#### *Działanie mutagenne*

W badaniach na 4 szczepach *Salmonella typhimurium* (bez i z aktywacją metaboliczną) i w chłoniaku myszy (system L5178Y), flukonazol nie wykazał działania mutagennego. Nie stwierdzono mutacji chromosomowych w badaniach cytogenetycznych zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*.

#### *Zaburzenia płodności*

Flukonazol po podaniu doustnym w dawkach dobowych 5, 10 lub 20 mg/kg mc. lub po podaniu pozajelitowym w dawkach 5, 25 lub 75 mg/kg mc. nie wykazywał wpływu na płodność samców i samic szczurów. Po podaniu doustnym 20 mg/kg mc. obserwowano nieznaczne opóźnienie rozpoczęcia porodu. W badaniu okołoporodowym u szczurów, po dożylnym podaniu flukonazolu w dawce 5, 20 i 40 mg/kg mc. stwierdzono dystocję i wydłużenie czasu porodu w przypadku kilku samic, po dawkach 20 i 40 mg/kg mc. (ale nie po 5 mg/kg mc.). W wyniku zaburzeń w przebiegu porodu po tych dawkach leku nastąpiło niewielkie zwiększenie liczby martwo urodzonych płodów i zmniejszenie przeżywalności noworodków. Wpływ na przebieg porodu u szczurów związany jest ze specyficzną gatunkowo właściwością zmniejszania stężenia estrogenów przez duże dawki flukonazolu. Podobnych zmian nie obserwowano u kobiet leczonych flukonazolem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

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

Skład kapsułki: tytanu dwutlenek (E 171), żelatyna.

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3. Okres ważności**

3 lata

## **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Blistery PVC/Al, zawierający 7 kapsułek w blistrze lub 12 kapsułek pakowanych 2 x po 6 szt. w blistrze, w tekturowym pudełku.

## **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i(lub) przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

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

10342

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

07.04.2004 r.

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

2010 -09- 0-9

**MINISTERSTWO ZDROWIA**  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15