

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FLUCONAZIN 5 mg/ml syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml syropu zawiera 5 mg flukonazolu (*Fluconazolium*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: maltitol ciekły - 723 mg/ml, sodu benzoesan (E 211) - 1,808 mg/ml, glikol propylenowy (E 1520) - 60,797 mg/ml, etanol - 0,361 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakażeń wywołanych przez grzyby drożdżakopodobne:

- kandydoza pochwy,
- kandydoza jamy ustnej i przełyku,
- kandydozy układowe, w tym kandydemia, kandydoza rozsiana i inne formy kandydozy inwazyjnej (kandydoza płuc, kandydoza otrzewnej, kandydoza dróg moczowych),
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u chorych na AIDS,
- grzybice skóry.

Zapobiegawczo: profilaktyka występowania kandydozy u pacjentów z grup zwiększonego ryzyka (pacjentów z nowotworami złośliwymi, po przeszczepach narządów oraz u pacjentów poddawanych chemioterapii i/lub radioterapii), zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi na temat prowadzenia leczenia zakażeń grzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecenia ogólne

Leczenie należy kontynuować aż do czasu ustąpienia objawów klinicznych i uzyskania wyników badań mykologicznych wskazujących na zanik aktywności drożdżaków w pobranym materiale. Nieodpowiednie dawkowanie lub zbyt krótki czas leczenia naraża pacjenta na nawrót zakażenia. U chorych na AIDS i kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zwykle jest konieczne prowadzenie dalszej terapii podtrzymującej, w celu zapobieżenia nawrotom zakażenia.

Dawkowanie u dorosłych

Stosowanie lecznicze:

- **kandydoza pochwy:** jednorazowo 150 mg flukonazolu (tj. 30 ml syropu);
- **kandydoza jamy ustnej:** zazwyczaj zalecana dawka to 50 mg flukonazolu (tj. 10 ml syropu) raz na dobę, przez 7 do 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 (tj. 20 ml syropu) raz na dobę.

- **kandydoza przelyku:** zazwyczaj zalecana dawka to 50 mg flukonazolu (tj. 10 ml syropu) na dobę, w ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć do 100 mg flukonazolu (tj. 20 ml syropu) 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 (tj. 80 ml syropu), a następnie 200 mg flukonazolu (tj. 40 ml syropu) na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 400 mg flukonazolu (tj. 80 ml syropu) na dobę. Czas trwania leczenia zależy od odpowiedzi klinicznej.
- **kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych:** pierwszego dnia 400 mg flukonazolu (tj. 80 ml syropu), a następnie 200 do 400 mg flukonazolu (tj. 40 do 80 ml syropu) 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 zaleca się po przeprowadzonym leczeniu wstępnym stosowanie 100 do 200 mg flukonazolu (tj. 20 do 40 ml syropu) na dobę.
- **grzybice skóry:** zalecana dawka wynosi 50 mg flukonazolu (tj. 10 ml syropu) raz na dobę, przez 2 do 4 tygodni, a w przypadku grzybicy stóp - do 6 tygodni. Czas leczenia nie powinien przekraczać 6 tygodni.

Stosowanie zapobiegawcze:

Zapobieganie występowaniu kandydoz u osób o wysokim ryzyku zakażenia (pacjenci o obniżonej odporności wynikającej z neutropenii, będącej wynikiem chemioterapii z użyciem leków cytotoksycznych lub radioterapii): zaleca się podawanie 50 do 400 mg flukonazolu (tj. 10 do 80 ml syropu) 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 (tj. 80 ml syropu) raz na dobę, a leczenie należy rozpocząć na kilka dni przed spodziewanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po osiągnięciu we krwi obwodowej liczby neutrofilów powyżej 1000 w mm³.

Dawkowanie u dzieci

Fluconazyn, syrop może być stosowany u dzieci powyżej 1 roku życia.

Dzieci powyżej 1 roku życia:

- **kandydoza jamy ustnej, kandydoza przelyku:** pierwszego dnia 6 mg flukonazolu/kg mc. (tj. po 1,2 ml syropu/kg mc.), a następnie 3 mg flukonazolu/kg mc. (tj. po 0,6 ml syropu/kg mc.) na dobę.
- **kandydozy układowe i kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych:** zależnie od ciężkości zakażenia 6 do 12 mg/kg mc. na dobę (tj. po 1,2 do 2,4 ml syropu/kg mc. na dobę).
- **zapobieganie występowaniu kandydoz u dzieci o wysokim ryzyku zakażenia (pacjenci o obniżonej odporności wynikającej z neutropenii, będącej skutkiem chemioterapii z użyciem leków cytotoksycznych lub radioterapii):** zaleca się podawanie – zależnie od stopnia nasilenia i czasu utrzymywania się neutropenii – od 3 do 12 mg/kg mc. na dobę (tj. od 0,6 do 2,4 ml syropu/kg mc. na dobę) (patrz: dorośli, stosowanie zapobiegawcze).

Nie przekraczać u dzieci dziennej dawki 400 mg flukonazolu (tj. 80 ml syropu).

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 jest alternatywnego sposobu leczenia.

Dawkowanie u osób w wieku podeszłym

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

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Jednorazowe podanie flukonazolu chorym z niewydolnością nerek nie wymaga korekty dawkowania. Przy podawaniu wielokrotnym (również dzieciom), pierwszego dnia pacjenci otrzymują dawkę

zgodną z podanymi powyżej wskazaniem i wiekiem, lecz kolejne dawki dzienne należy skorygować wg poniższego schematu:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Procent dziennej dawki zalecanej dla pacjenta z niewydolnością nerek
> 50	100 % (bez zmian)
≤ 50 (bez dializy)	50 % (obniżyć o połowę)
Pacjenci regularnie hemodializowani	100 % (bez zmian) po każdej dializie

Jeśli znana jest wyłącznie wartość stężenia kreatyniny w osoczu krwi pacjenta, odpowiednią korektę dawkowania flukonazolu ułatwia obliczenie klirensu kreatyniny wg poniższego wzoru:

dla dorosłych mężczyzn:

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

dla dorosłych kobiet: obliczoną wg powyższego wzoru wartość należy pomnożyć przez współczynnik 0,85.

Sposób podawania

Podanie doustne. Produkt nie zawiera cukru.

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 pkt. 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U niektórych osób, zwłaszcza u cierpiących na poważne choroby, takie jak AIDS albo na schorzenia nowotworowe, odnotowano przypadki wystąpienia zmian wartości parametrów charakteryzujących funkcjonowanie wątroby, nerek oraz wskaźników hematologicznych i biochemicznych, jednak ich znaczenie kliniczne i związek z podawaniem flukonazolu pozostają niejasne.

Bardzo rzadko, u osób zmarłych w wyniku poważnych chorób, które otrzymywały wielokrotne dawki flukonazolu, obserwowano podczas badań pośmiertnych objawy działania hepatotoksycznego włącznie z martwicą wątroby. Jednakże osoby te otrzymywały równocześnie wiele różnych leków, które mogły działać hepatotoksycznie, 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 funkcjonowania wątroby u chorych otrzymujących flukonazol, u których stwierdza się nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby, konieczna jest regularna kontrola parametrów biochemicznych charakteryzujących stan tego narządu, a w przypadku pojawienia się objawów niewydolności wątroby należy przerwać podawanie flukonazolu.

Reakcje skórne

Notowano przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).

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.

Kandydoza

Badania wykazały zwiększoną częstość zakażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Candida* inne niż *C. albicans*. Szczepy te są często z natury odporne (np. *C. krusei* i *C. auris*) lub wykazują zmniejszoną wrażliwość (*C. glabrata*) na flukonazol. W takich zakażeniach może być konieczne zastosowanie innego leczenia przeciwgrzybiczego, jeśli wcześniejsze leczenie było nieskuteczne. Dlatego zaleca się, aby lekarze przepisujący produkty lecznicze brali pod uwagę częstość występowania oporności na flukonazol u różnych gatunków z rodzaju *Candida*.

Zanotowano również rzadkie przypadki anafilaksji po podaniu pochodnych azoli.

Leczenie niektórymi pochodnymi azoli, w tym flukonazolem, może rzadko prowadzić do wydłużenia odcinka QT lub nawet do pojawienia się wielokształtnego częstoskurczu komorowego (tzw. „*Torsade de pointes*”). Mimo, że związek leczenia flukonazolem i wystąpienia przypadków wydłużenia odcinka QT nie jest całkowicie jednoznaczny, można oczekiwać, że podawanie pochodnych azoli 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, takich jak hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia (patrz pkt. 4.5 „Interakcje z produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Maltitol

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy. Produkt leczniczy może mieć lekkie działanie przeczyszczające. Wartość kaloryczna 2,3 kcal/g maltitolu.

Glikol propylenowy (E 1520)

Produkt leczniczy zawiera 60,797 mg glikolu propylenowego w każdym ml syropu.

Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Przed podaniem leku dziecku w wieku poniżej 5 lat należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, zwłaszcza gdy dziecko przyjmuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol. Chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa, może on przenikać do płodu i do mleka matki. Dlatego też podanie glikolu propylenowego pacjentce w ciąży należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie powinny przyjmować tego leku bez zalecenia lekarza.

Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych badań u takich pacjentek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie powinni przyjmować tego leku bez zalecenia lekarza. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych badań u takich pacjentów.

Etanol

Produkt leczniczy zawiera 0,361 mg alkoholu (etanolu) w każdym ml syropu. Ilość alkoholu w 5 ml tego produktu jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina. Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 5 ml syropu, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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 ryfampicinę.

Hydrochlorotiazyd

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

Leki przeciwzakrzepowe

Flukonazol u zdrowych mężczyzn powodował wydłużenie czasu protrombinowego (12%) po podaniu warfaryny. Po wprowadzeniu flukonazolu do sprzedaży, podobnie jak w przypadku innych przeciwgrzybiczych pochodnych azolowych, odnotowano zdarzające się krwawienia (sińce, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwiomocz i smołowate 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 (krótkodziałające)

Po doustnym podaniu midazolamu, flukonazol wywołuje znaczny wzrost stężenia midazolamu i zaburzenia sprawności psychomotorycznej. Taki efekt dotyczący midazolamu jest słabszy po doustnym podaniu flukonazolu, niż jeśli flukonazol podano dożylnie. 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 (chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). Flukonazol i podawane doustnie pochodne sulfonilomocznika mogą być stosowane 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 uzyskać poziom terapeutyczny.

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 którychkolwiek 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 stwierdzono wzrost wartości AUC dla etynyloestradiolu i noretynodronu 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, jeśli przyjmują flukonazol, powinien być kontrolowany w celu ujawnienia objawów działania toksycznego teofiliny, a prowadzone leczenie należy odpowiednio zmodyfikować, jeśli pojawią się objawy działania toksycznego.

Terfenadyna

Przeprowadzono badania interakcji w związku z występowaniem poważnych zaburzeń rytmu wynikających z wydłużenia odstępu QT u pacjentów otrzymujących równocześnie z terfenadyną przeciwwgrzybicze azole. 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 dowiodły, że flukonazol podawany wielokrotnie w dawkach dobowych 400 mg lub wyższych, w sposób znaczący zwiększa stężenie w osoczu krwi równocześnie przyjmowanej terfenadyny. 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 faktu wystąpienia 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 Przeciwwskazania).

Cyzapryd

U pacjentów przyjmujących równocześnie cyzapryd i flukonazol stwierdzono przypadki zaburzeń serca włącznie z wielokształtnym częstoskurczem komorowym (tzw. „*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 pacjenci okazali się predysponowani do wystąpienia arytmii lub cierpieli na poważne schorzenia, 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 Przeciwwskazania).

Zydowudyna

Wyniki dwóch badań kinetycznych wskazują, że podczas równoległego stosowania flukonazolu stężenie zydowudyny wzrasta, co najprawdopodobniej 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 odstępie 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. Doniesiono o występowaniu przypadków zapalenia błony naczyniowej oka u chorych leczonych jednocześnie flukonazolem i ryfabutyną. Stan pacjentów otrzymujących ryfabutynę i flukonazol powinien być starannie kontrolowany.

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. Stan pacjentów otrzymujących takrolimus i flukonazol powinien być starannie kontrolowany.

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 osoczu 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 powinien być skrupulatnie kontrolowany.

Badania interakcji wykazały, że doustne podawanie flukonazolu wraz z pokarmem, cymetydyną, lekami zobojętniającymi lub podczas naświetlań przed transplantacją szpiku, nie wpływają w stopniu istotnym klinicznie na wchłanianie flukonazolu. Lekarz powinien pamiętać, że badania interakcji międzylekowych dotyczące innych leków nie zostały wykonane, jednak interakcje takie mogą wystąpić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentkę o zagrożeniu dla płodu. Po podaniu pojedynczej dawki, a przed zajściem w ciążę, zaleca się co najmniej tygodniowy (odpowiadający 5–6 okresom półtrwania) okres wyplukiwania leku (patrz punkt 5.2). Podczas dłuższej terapii u kobiet w wieku rozrodczym można rozważyć stosowanie antykoncepcji w okresie leczenia i przez tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.

Ciąża

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

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

Dane uzyskane od kilku tysięcy kobiet w ciąży leczonych flukonazolem w skumulowanej dawce ≤ 150 mg, podawanym w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują zwiększonego ogólnego ryzyka wad rozwojowych płodu. W jednym dużym, obserwacyjnym badaniu kohortowym narażenie na

flukonazol podawany doustnie w pierwszym trymestrze ciąży wiązało się z niewielkim zwiększeniem ryzyka wad rozwojowych układu mięśniowo-szkieletowego, odpowiadające około 1 dodatkowemu przypadkowi na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi wynoszącymi ≤ 450 mg w porównaniu z kobietami leczonymi azolami stosowanymi miejscowo i około 4 dodatkowym przypadkom na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi większymi niż 450 mg. Skorygowane ryzyko względne wyniosło 1,29 (95% CI: od 1,05 do 1,58) w przypadku flukonazolu podawanego doustnie w dawce 150 mg i 1,98 (95% CI: od 1,23 do 3,17) w przypadku dawek flukonazolu większych niż 450 mg.

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

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

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

Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka kobiecego w stężeniach niższych od stężeń w osoczu krwi. Karmienie piersią można kontynuować po przyjęciu pojedynczej dawki standardowej 200 mg flukonazolu lub mniejszej. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielokrotnym flukonazolu lub wysokich jego dawek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy nie ma wpływu lub w sposób nieistotny wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Flukonazol jest zwykle dobrze tolerowany. U pacjentów leczonych flukonazolem notowano przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4).

Mogą wystąpić następujące objawy niepożądane:

Zaburzenia żołądka i jelit: dyspepsja, wymioty, ból brzucha, biegunka, wzdęcia, mdłości.

U niektórych osób, zwłaszcza u cierpiących na poważne choroby, takie jak AIDS albo na choroby nowotworowe, odnotowano przypadki wystąpienia zmian wartości parametrów charakteryzujących funkcjonowanie wątroby, nerek oraz wyników badań hematologicznych i biochemicznych, jednak ich znaczenie kliniczne i związek z podawaniem flukonazolu pozostają niejasne (patrz punkt. 4.4 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: przypadki niewydolności wątroby, zapalenie wątroby, martwica wątroby, żółtaczka, działanie hepatotoksyczne, rzadko przypadki śmierci oraz zwiększenie aktywności alkalicznej fosfatazy, dehydrogenazy asparaginowej, dehydrogenazy alaninowej, podwyższone stężenie bilirubiny.

Zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy, zawroty głowy, napady padaczkowe, zaburzenia smaku.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, wypadanie włosów, nadmierne złuszczenie skóry włącznie z zespołem Stevensa-Johnsona oraz martwicą toksyczno-rozplywną naskórka (zespołem Lyella); reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) – częstość nieznana.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia z neutropenią i agranulocytozą, trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego: anafilaksja (włącznie z obrzękiem naczyniowo-ruchowym, obrzękiem twarzy, świądem), pokrzywka.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z wymienionych poniżej objawów ciężkiej reakcji alergicznej należy przerwać stosowanie leku i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala:

- nagłe trudności z oddychaniem, mową lub połykaniem,
- świąd warg, języka, twarzy i szyi,
- silne zawroty głowy lub omdlenia,
- swędząca wysypka lub pęcherze na skórze, z towarzyszącym bólem jamy ustnej lub narządów płciowych.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia.

Zaburzenia serca: wydłużenie odstępu QT, z wielokształtnym częstoskurczem komorowym (tzw. „Torsade de pointes”) - patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Aleje Jerozolimskie 181C, 02 - 222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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 *Coccidoides immitis* włącznie z zakażeniami wewnątrzczaszkowymi oraz w przypadkach zakażeń *Histoplasma capsulatum* u zwierząt mających pełną lub obniżoną odporność.

Zgłaszano przypadki nadkażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Candida* inne niż *C. albicans*, które często wykazują naturalną zmniejszoną wrażliwość (*C. glabrata*) lub oporność na flukonazol (np. *C. krusei*, *C. auris*). W takich zakażeniach może być konieczne zastosowanie innej metody leczenia przeciwgrzybiczego.

C. glabrata wykazuje zmniejszoną wrażliwość na działanie flukonazolu, natomiast *C. krusei* i *C. auris* są odporne na flukonazol.

Flukonazol wykazuje wysoką specyficzną 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 lub 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%, a gryzeofulwiną – 17,7%). Uzyskane wyniki nie były niezgodne z odnotowaną częstością samoistnych wyleczeń w grupie nieleczonej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Flukonazol jest dobrze wchłaniany (posiada 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 osiągnięte jest po upływie 30 minut do 1,5 godziny od podania, a okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu krwi wynosi około 30 godzin. Stężenie flukonazolu w osoczu krwi jest proporcjonalne do stosowanej dawki. 90 % wartości stałego stężenia flukonazolu w osoczu krwi jest osiągnięte po 4–5 kolejnych dniach jego podawania raz na dobę.

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

Flukonazol dobrze przenika do wszystkich płynów ustrojowych. Stężenie flukonazolu w ślinie i płwocinie jest zbliżone do stężenia w osoczu krwi. W przypadkach zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych zakażeniem 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, skórze właściwej i w pocie. Flukonazol gromadzi się w warstwie rogowej naskórka. Po 12 dniach podawania 50 mg flukonazolu na dobę, jego 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 głównie wydalany z organizmu przez nerki, w około 80% w postaci niezmienionej. Wydalanie flukonazolu jest proporcjonalne do wielkości klirensu kreatyniny. Nie wykazano wchłaniania zwrotnego metabolitów flukonazolu.

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

Porównawcze badania stężenia flukonazolu w ślinie oraz w osoczu krwi po jednorazowym podaniu dawki 100 mg w postaci kapsułki lub zawiesiny doustnej zastosowanej do płukania i przetrzymywanej w jamie ustnej przez 2 minuty przed połknięciem wskazują, że po podaniu zawiesiny doustnej wartość najwyższego stężenia flukonazolu w ślinie obserwowano po 5 minutach od połknięcia, a była ona 182 razy wyższa niż wartość najwyższego stężenia flukonazolu stwierdzana 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 formie zawiesiny doustnej była znacząco wyższa niż po podaniu kapsułek. Nie stwierdzono różnic w wydalaniu flukonazolu podanego w formie zawiesiny doustnej lub kapsułek.

Farmakokinetyka u dzieci

U dzieci flukonazol jest szybciej eliminowany z organizmu 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

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności flukonazolu po podaniu wielokrotnym, toksyczności ogólnej, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi, nieopisanego jeszcze w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję szczurów zgłaszano zwiększoną częstotliwość występowania wodonercza i powiększenia miedniczki nerkowej oraz zwiększoną śmiertelność płodów. Odnotowano zwiększenie liczby odmienności anatomicznych oraz opóźnione kostnienie, a także opóźnienie porodu oraz dystocję. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję na królikach odnotowano poronienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Maltitol ciekły

Glikol propylenowy (E 1520)

Kwas cytrynowy jednowodny

Sodu benzoesan (E 211)

Aromat truskawkowy AR0012/F (zawiera etanol i glikol propylenowy (E 1520))

Sacharyna sodowa dwuwodna

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono niezgodności fizycznych i chemicznych.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła barwnego, zawierająca 150 ml syropu, zamknięta aluminiową zakrętką z pierścieniem gwarancyjnym, w środku uszczelniająca wkładka ze spienionego PE umieszczona w tekturowym pudełku z łyżeczką miarową, miarką oraz ulotką dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.
ul. Żmigrodzka 242 E, 51-131 Wrocław
tel.: + 48 71 352 95 22
faks: + 48 71 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10972

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 kwiecień 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 kwiecień 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.02.2024 r.