

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-09-30

Eg

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

FLUCONAZIN 5 mg/ml syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

Substancja pomocnicza biologicznie czynna: maltitol ciekły

Substancje pomocnicze - 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

Podawać doustnie.

Produkt nie zawiera cukru.

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 przełyku:** 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 przełyku:** 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).

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

- 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.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu;
- nadwrażliwość na inne pochodne azolowe;
- jednoczesne przyjmowanie terfenadyny, pimozydu, astemizolu, cyzaprydu (patrz pkt. 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na zawartość maltitolu, produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

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.

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.

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 innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 hydrochlorotiazydu powodowały wzrost stężenia flukonazolu w osoczu krwi o 40%.

Leki przeciwzakrzepowe.

Flukonazol u zdrowych mężczyzn powodował wydłużenie czasu protrombinowego (12%) po podaniu im warfaryny. Po wprowadzeniu flukonazolu do sprzedaży, podobnie jak w przypadku innych przeciwgrzybiczych pochodnych azolowych, odnotowano zdarzające się krwawienia (sińce, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz 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 etynyloestradolu 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 etynyloestradolu i noretyndronu 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 przeciwgrzybicze 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 wielokrotnym 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 Ciąża lub laktacja

Ciąża:

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

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

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

Laktacja:

Flukonazol przenika do mleka kobiecego 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

Flukonazol jest zwykle dobrze tolerowany. Mogą wystąpić następujące objawy niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka;

Zaburzenia żołądka i jelit: 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 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania);

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

Ponadto stwierdzono:

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, napady padaczkowe, zaburzenia smaku;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wypadanie włosów, nadmierne złuszczenie skóry włącznie z zespołem Stevensa-Johnsona oraz martwicą toksyczno-rozplywną naskórka (zespołem Lyella);

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
tel. 22 628 42 00

Zaburzenia żołądka i jelit: dyspepsja, wymioty;

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 wątroby i dróg żółciowych: przypadki niewydolności wątroby, zapalenie wątroby, martwica wątroby, żółtaczką;

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.

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

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Aljosa 11a

zwierząt z obniżoną odpornością, zakażeń wywołanych przez *Cryptococcus neoformans* włącznie z zakażeniami wewnątrzczaszkowymi, zakażeń *Microsporium spp.* i *Trichophyton spp.* Na modelach zwierzęcych wykazano także aktywność flukonazolu w przypadkach endemicznych zakażeń grzybiczych włącznie z zakażeniami *Blastomyces dermatitides*, w przypadkach zakażeń *Coccidioides immitis* włącznie z zakażeniami wewnątrzczaszkowymi oraz w przypadkach zakażeń *Histoplasma capsulatum* u zwierząt mających pełną lub obniżoną odporność.

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

Flukonazol wykazuje wysoką specyficzność w stosunku do enzymów układu cytochromu P-450 komórek grzybów. Flukonazol podawany w dawkach 50 mg na dobę przez 28 dni nie wpływał na stężenie testosteronu w osoczu krwi mężczyzn 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 osiągane 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 osiągane 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 i 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, nie opisanego 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
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu benzoesan
Aromat truskawkowy AR0012/F
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 przy przechowywaniu**
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C.
- 6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**
Butelka ze szkła barwnego 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 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości**
Brak szczególnych wymagań.
- 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.
ul. Żmigrodzka 242 E
51-131 Wrocław
- 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
10972
- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
27.04.2004
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 = 11 = 0 5