

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

FLUCONAZOLE, 50 mg/10 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

10 ml syropu zawiera 50 mg fluconazolu (*Fluconazolium*) oraz substancje pomocnicze, m.in. sacharozę i sorbitol.

Pozostałe substancje pomocnicze, patrz: pkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- kandydoza pochwy, kandydoza jamy ustnej i przełyku, kandydoza otrzewnej, dróg moczowych,
- kandydozy układowe: kandydemia, kandydoza rozsiana, kandydoza płuc,
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,
- zapobieganie kandydozie u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego oraz u pacjentów poddawanych chemioterapii i (lub) radioterapii.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i młodzież powyżej 13 lat:

Stosowanie lecznicze

- **kandydoza pochwy:** 150 mg (30 ml) flukonazolu jednorazowo;
- **kandydoza jamy ustnej:** zazwyczaj zalecana dawka to 50 mg (10 ml) flukonazolu raz na dobę, przez 7-14 dni. Leczenie trwa zazwyczaj nie dłużej niż 14 dni, z wyjątkiem pacjentów z obniżoną odpornością. W ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć do 100 mg (20 ml) flukonazolu raz na dobę;
- **kandydoza przełyku:** zazwyczaj zalecana dawka to 50 mg (10 ml) na dobę, w ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć do 100 mg (20 ml) flukonazolu na dobę. Zazwyczaj leczenie trwa 14 do 30 dni;

- **kandydozy układowe, w tym kandydemia, kandydoza rozsiana i inne formy kandydozy inwazyjnej (kandydoza płuc, kandydoza otrzewnej, kandydoza dróg moczowych):** pierwszego dnia 400 mg (80 ml) flukonazolu, a następnie 200 mg (40 ml) flukonazolu na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 400 mg (80 ml) flukonazolu na dobę. Czas trwania leczenia zależy od odpowiedzi klinicznej;
- **kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych:** pierwszego dnia 400 mg (80 ml) flukonazolu, a następnie 200 mg (40 ml) do 400 mg (80 ml) flukonazolu raz na dobę. Czas trwania leczenia zależy od efektów klinicznych oraz od uzyskania negatywnych wyników badań mykologicznych płynu mózgowo-rdzeniowego, zwykle wynosi co najmniej 6 do 8 tygodni;
- **zapobieganie nawrotowi kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych:** u chorych na AIDS zaleca się po przeprowadzonym leczeniu wstępnym stosowanie 100 mg (20 ml) do 200 mg (40 ml) flukonazolu na dobę.

Stosowanie zapobiegawcze

Zapobieganie występowaniu kandydoz u osób o wysokim ryzyku zakażenia (pacjentów o obniżonej odporności wynikającej z neutropenii, będącej wynikiem chemioterapii z użyciem leków cytotoksycznych lub radioterapii): zaleca się podawanie 50 mg (10 ml) do 400 mg (80 ml) flukonazolu raz na dobę, w zależności od stopnia ryzyka wystąpienia zakażenia. Jeśli istnieje ryzyko wystąpienia długotrwałej neutropenii (np. w przypadku transplantacji szpiku kostnego) zaleca się podawanie 400 mg (80 ml) flukonazolu 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.

Dzieci od 6 miesiąca do ukończenia 13 roku życia:

Nie określono jednoznacznie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu u dzieci do 13 lat.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku:

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

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:

W przypadku leczenia kandydozy pochwy nie jest konieczna zmiana dawkowania. W innych przypadkach zalecane jest podanie dawki nasycającej tj. 50-400 mg (10-80 ml) pierwszego dnia, natomiast wielkość kolejnych dawek uzależniona jest od klirensu kreatyniny:

| Klirens kreatyniny | % dawki zalecanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek |
|----------------------------|---|
| > 50 ml/min | 100% |
| ≤ 50 ml/min | 50% |
| pacjenci stale dializowani | 100% zalecanej dawki po każdej dializie |

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu;
- 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

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, jest konieczna 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 postacię 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 „*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 jak hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia (patrz: pkt 4.5.

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5. Interakcje z innymi lekami inne rodzaje interakcji

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

Ryfampicyna

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

Hydrochlorotiazyd

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

Leki przeciwzakrzepowe

Flukonazol u zdrowych mężczyzn powodował wydłużenie czasu protrombinowego (12%) po podaniu im warfaryny. Po wprowadzeniu do sprzedaży leku Diflucan[®], 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 sulfonylomocznika

Wykazano, że flukonazol u zdrowych ochotników przedłuża okres półtrwania w surowicy krwi równocześnie podawanych doustnie pochodnych sulfonylomocznika (chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). Flukonazol i podawane doustnie pochodne sulfonylomocznika 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 dobowe 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 wzrosła wartość AUC dla etynyloestradolu 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 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 mg 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 tak poważnej interakcji, nie zaleca się równoczesnego leczenia terfenadyną i flukonazolem (patrz: pkt 4.3. Przeciwwskazania).

Cyzapryd

U pacjentów przyjmujących równocześnie cyzapryd i flukonazol stwierdzono przypadki zaburzeń serca włącznie z „*torsade de pointes*”. Wyniki kontrolowanego badania dowiodły, że równoczesne przyjmowanie flukonazolu w dawce dobowej 200 mg i cyzaprydu w dawce 20 mg cztery razy na dobę prowadzi do znaczącego wzrostu stężenia cyzaprydu w osoczu krwi i wydłużenia odstępu QT. W większości tych przypadków pacjenci okazali się predysponowani do wystąpienia arytmii lub cierpieli na poważne zaburzenia, dlatego związek

między występowaniem opisanych przypadków a możliwą interakcją flukonazol – cyzapryd jest niejasny. Dlatego przeciwwskazane jest równoczesne podawanie cyzaprydu i flukonazolu (patrz: pkt 4.3. Przeciwwskazania).

Zydowudyna

Wyniki dwóch badań kinetycznych wskazują, że 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 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 matki i osiąga w nim stężenia niewiele niższe niż w osoczu, tak więc nie zaleca się stosowania flukonazolu u kobiet karmiących piersią. Dlatego kobiety przyjmujące flukonazol podczas laktacji, ze względu na bezpieczeństwo dziecka nie powinny karmić piersią.

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

Lek 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. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas badań klinicznych flukonazolu są:

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: pkt 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 przypadki:

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

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

zaburzeń żołądka i jelit: dyspepsja, wymioty;

zaburzeń krwi i układu chłonnego: leukopenia z neutropenią i agranulocytozą, trombocytopenia;

zaburzeń układu immunologicznego: anafilaksja (włącznie z obrzękiem naczynioruchowym, obrzękiem twarzy, świądem), pokrzywka;

zaburzeń wątroby i dróg żółciowych: przypadki niewydolności wątroby, zapalenie wątroby, martwica wątroby, żółtaczka;

zaburzeń metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia;

zaburzeń serca: wydłużenie odstępu QT, „torsade de pointes”- patrz: pkt 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 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 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 najczęściej 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 $\mu\text{g/g}$ tkanki, a po 7 dniach od zakończenia podawania nadal wynosiło około 5,8 $\mu\text{g/g}$.

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 młodzieży

U młodzieży 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 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność rozrodcza

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

Rakotwórczość

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

Mutagenność

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

Wpływ na płodność

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Sorbitol ciekły, niekrystalizujący

Glicerol

Glikol propylenowy

Kwas solny, rozcieńczony

Sodu benzoesan

Aromat truskawkowy, płynny

Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie występują.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w oryginalnym opakowaniu. Chronić od światła.

Po pierwszym otwarciu opakowania preparat należy zużyć w ciągu 6 miesięcy.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z brązowego szkła sodowo-wapniowego lub z tworzywa sztucznego o pojemności 150 ml w tekturowym pudełku.

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

POLFARMEX S.A.

ul. Józefów 9

99-300 Kutno

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

8595

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

02.02.2001 r./ 21.11.2006 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2038 -02- 2 8

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