

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2016-03-30

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flukonazol, 2 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do infuzji zawiera 2 mg flukonazolu (*Fluconazolum*).

Każda fiolka o pojemności 100 ml zawiera 200 mg flukonazolu.

Substancja pomocnicza: 100 ml zawiera 15,4 mmol sodu.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie chorób grzybiczych, spowodowanych przez drożdżaki i grzyby (*Candida* i *Cryptococcus*), w szczególności:

- Drożdżycy układowa, w tym posocznica drożdżakowa, kandyduria, rozsiane zakażenia drożdżakowe oraz inne postaci inwazyjnych zakażeń wywołanych przez drożdżaki, w tym zakażenia otrzewnej, wsierdza, płuc oraz dróg moczowych. Produkt Flukonazol, 2 mg/ml, roztwór do infuzji może być stosowany w leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi, pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii oraz pacjentów otrzymujących leki cytotoksyczne lub immunosupresyjne.
- Ciężkie zapalenia drożdżakowe błon śluzowych, takie jak:
 - ciężka drożdżycy jamy ustnej, gardła i przełyku
 - ciężkie nieinwazyjne drożdżakowe zapalenie oskrzeli i płuc (błony śluzowej górnych dróg oddechowych).
- Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Leczeni mogą być pacjenci z prawidłową odpornością oraz z zaburzeniami odporności (np. w związku z AIDS lub po przeszczepieniu narządów). Flukonazol w postaci doustnej można stosować w leczeniu podtrzymującym w zapobieganiu nawrotom zakażeń kryptokokowych u chorych z AIDS.

Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych dotyczących prawidłowego stosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka flukonazolu zależy od rodzaju i ciężkości zakażenia grzybiczego, wrażliwości drobnoustrojów wywołujących zakażenie oraz wieku, masy ciała i czynności nerek pacjenta. Czas trwania leczenia zależy od ciężkości i przebiegu klinicznego choroby.

Flukonazol jest także dostępny w postaci do leczenia doustnego. Należy zmienić podawanie leku z dożylnego na doustne tak szybko, jak jest to możliwe. Podczas zmiany drogi podania flukonazolu z dożylnego na doustną nie ma konieczności zmiany dawki dobowej.

Formuła produktu leczniczego Flukonazol, 2 mg/ml, roztwór do infuzji została sporządzona na podstawie 0,9% roztworu chlorku sodu, 200 mg (butelka 100 ml) produktu zawiera po 15,4 mmol jonów Na^+ i Cl^- . (*patrz także punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*).

Dawkowanie u dorosłych

1) Drożdżycza układowa

Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 400 do 800 mg flukonazolu raz na dobę pierwszego dnia leczenia, a następnie 200 mg flukonazolu raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 400 mg flukonazolu raz na dobę przez cały okres leczenia.

Długość leczenia zależy od odpowiedzi klinicznej. Leczenie należy kontynuować do momentu, gdy badania laboratoryjne wykażą ustąpienie czynnego zakażenia grzybiczego. Niewystarczająca długość leczenia może prowadzić do nawrotu zakażenia.

Ciężka kandyduria

100 mg flukonazolu raz na dobę.

Długość podawania leku: 14–30 dni.

2) Ciężkie zapalenia drożdżakowe błon śluzowych

- ciężka drożdżycza jamy ustnej i gardła

100 mg flukonazolu raz na dobę.

Długość podawania leku: 7–14 dni.

- ciężka drożdżycza przełyku

100 mg flukonazolu raz na dobę.

Długość podawania leku: 14–30 dni.

- ciężkie nieinwazyjne drożdżakowe zapalenie oskrzeli i płuc

100 mg flukonazolu raz na dobę.

Długość podawania leku: 14–30 dni.

3) Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych

Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 400 mg flukonazolu raz na dobę pierwszego dnia leczenia, a następnie 200 mg flukonazolu raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 400 mg flukonazolu raz na dobę przez cały okres leczenia.

Zapobieganie kryptokokowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych

W zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów z AIDS zaleca się dawkę dobową 100 do 200 mg w leczeniu podtrzymującym. W zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych można stosować doustne postaci flukonazolu.

W dotychczasowych doświadczeniach okres leczenia wynosił do 25 miesięcy.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku bez objawów zaburzeń czynności nerek należy stosować zwykle zalecaną dawkę. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min, schemat dawkowania należy zmodyfikować zgodnie z wytycznymi dla chorych z zaburzeniami czynności nerek.

Dawkowanie u dzieci

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Flukonazol, 2 mg/ml, roztwór do infuzji u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 roku życia, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo nie zostało dostatecznie wykazane. Jeśli nie ma alternatywy terapeutycznej, należy przestrzegać poniższych zaleceń.

Tak jak w przypadku podobnych zakażeń u dorosłych, czas trwania leczenia zależy od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej. Flukonazol jest podawany w pojedynczej dawce dobowej.

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek dawkę dobową należy zmniejszyć, zgodnie z wytycznymi przedstawionymi dla dorosłych, *patrz dane dotyczące dawkowania w punkcie „Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek”*.

Dzieci powyżej czwartego tygodnia życia

Zalecana dawka flukonazolu w ciężkim drożdżakowym zapaleniu błon śluzowych wynosi 3 mg/kg mc. na dobę. Pierwszego dnia można zastosować dawkę nasycającą 6 mg/kg mc. w celu szybszego uzyskania stanu stacjonarnego we krwi.

W leczeniu układowych zakażeń drożdżakami i zakażeń kryptokokowych zalecana dawka wynosi 6 do 12 mg/kg mc. na dobę, w zależności od ciężkości choroby.

U dzieci nie należy przekraczać maksymalnej dawki 400 mg na dobę.

Dzieci w wieku czterech tygodni i młodsze

Wydalanie flukonazolu u noworodków przebiega powoli. W ciągu pierwszych dwóch tygodni życia należy stosować tę samą dawkę w przeliczeniu na kg mc. co u starszych dzieci, ale podawaną co 72 godziny. W 3. i 4. tygodniu życia tę samą dawkę należy podawać co 48 godzin. Dostępne są nieliczne dane farmakokinetyczne uzasadniające takie dawkowanie u noworodków urodzonych o czasie (patrz punkt 5.2).

U dzieci w pierwszych dwóch tygodniach życia nie należy przekraczać dawki maksymalnej 12 mg/kg mc., podawanej co 72 godziny. U dzieci w 3. i 4. tygodniu życia nie należy podawać więcej niż 12 mg/kg mc. co 48 godzin.

Nie badano farmakokinetyki flukonazolu u dzieci z niewydolnością nerek.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem, w postaci niezmienionej. U pacjentów (w tym dzieci) z zaburzoną czynnością nerek, otrzymujących wiele dawek produktu leczniczego Flukonazol, 2 mg/ml, roztwór do infuzji, zwykle zalecaną dawkę (zgodnie ze wskazaniami) należy podać pierwszego dnia, a następne dawki określić na podstawie poniższej tabeli:

<i>Klirens kreatyniny (ml/min)</i>	Przerwa między dawkami i dawka dobową
>50	24 godziny (zwykła dawka)
≤50	48 godzin lub połowa zwykłej dawki dziennej
pacjenci dializowani	jedna dawka po każdej sesji dializ

Sposób podawania

Tempo infuzji dożylniej nie może przekraczać 10 ml/min. Roztwór do infuzji jest gotowy do użycia, rozcieńczanie roztworu nie jest konieczne. U dzieci tempo infuzji dożylniej nie może przekraczać 5 ml/min.

Flukonazol, 2 mg/ml, roztwór do infuzji jest zgodny z następującymi roztworami:

- a) 20% roztworem glukozy
- b) roztworem Ringera
- c) roztworem Ringera z mleczanami
- d) 1% roztworem chlorku potasu w 5% roztworze glukozy
- e) 4,2% roztworem wodorowęglanu sodu
- f) 0,9% roztworem chlorku sodu

Flukonazol, 2 mg/ml, roztwór do infuzji można podać poprzez zestaw do infuzji wraz z jednym z powyżej wymienionych płynów.

Chociaż nie obserwowano żadnych szczególnych niezgodności, nie zaleca się przed wlewem mieszania produktu Flukonazol, 2 mg/ml, roztwór do infuzji z żadnymi innymi lekami.

4.3 Przeciwwskazania

Flukonazolu nie należy stosować u pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na flukonazol lub inne pochodne azoli lub którykolwiek z pozostałych składników produktu leczniczego. Jednoczesne stosowanie terfenadyny jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol w wielu dawkach 400 mg na dobę lub większych, ze względu na wyniki badania interakcji wielokrotnego podania dawki.

Flukonazolu nie należy podawać równocześnie z lekami, które wydłużają odstępow QT i są metabolizowane przez CYP3A4, takimi jak cyzapryd, astemizol, terfenadyna, pimozyd i chinidyna. (patrz także punkt 4.4 i 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U niektórych pacjentów, szczególnie u osób z ciężkimi chorobami podstawowymi, jak AIDS lub rak, w trakcie leczenia flukonazolem obserwowano zaburzenia hematologiczne, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, nerek i inne nieprawidłowości biochemiczne, jednakże znaczenie kliniczne tych zaburzeń i ich związek z leczeniem są niepewne. Należy skrupulatnie kontrolować wyniki badań laboratoryjnych.

Podawanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, jest powiązane z występowaniem wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie. Podczas badań post-marketingowych zgłaszano bardzo rzadko przypadki wydłużenia odstępu QT i częstoskurczów typu *torsade de pointes* u pacjentów przyjmujących flukonazol. Choć powiązanie między podawaniem flukonazolu i wydłużeniem odstępu

QT nie zostało w pełni określone, Flukonazol należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem występowania objawów zaburzeń rytmu serca, takich jak:

- wrodzone lub udokumentowane nabyte wydłużenie odstępu QT
- kardiomiopatia, w szczególności gdy występuje niewydolność serca
- bradykardia zatokowa
- istniejące objawowe zaburzenia rytmu serca
- jednoczesne leczenie środkami nie metabolizowanymi przez CYP3A4 ale znanymi z powodowania wydłużenia odstępu QT
- zaburzenia elektrolitowe, takie jak hipokaliemia

Hepatotoksyczność

Kontrola parametrów czynności wątroby

Pacjentów, u których w trakcie leczenia flukonazolem dojdzie do pogorszenia wyników badań czynności wątroby, należy skrupulatnie kontrolować, aby uniknąć wystąpienia poważniejszego uszkodzenia wątroby. Jeżeli w trakcie leczenia flukonazolem pojawią się objawy wskazujące na uszkodzenie wątroby, należy przerwać leczenie. Rzadko u pacjentów, którzy zmarli z powodu ciężkiej choroby podstawowej, a otrzymali wiele dawek flukonazolu, w badaniu autopsyjnym obserwowano cechy martwicy wątroby. Pacjenci ci otrzymywali jednocześnie wiele leków, niektóre potencjalnie hepatotoksyczne, i (lub) chorowali na choroby, które mogły spowodować martwicę wątroby.

W przypadku hepatotoksyczności nie zaobserwowano żadnego wyraźnego związku z całkowitą dawką dobową flukonazolu, czasem trwania leczenia, płcią ani wiekiem pacjenta; zaburzenia te zazwyczaj ustępowały po przerwaniu leczenia flukonazolem.

Ponieważ nie można wykluczyć związku przyczynowego z podawaniem flukonazolu, pacjentów, u których w trakcie leczenia flukonazolem wystąpią nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, należy kontrolować pod względem wystąpienia poważniejszego uszkodzenia wątroby. Jeżeli w trakcie leczenia flukonazolem pojawią się objawy podmiotowe lub przedmiotowe świadczące o chorobie wątroby, należy przerwać leczenie flukonazolem.

Odczyny skórne

Podczas leczenia flukonazolem w rzadkich przypadkach obserwowano skórne reakcje złuszczone, takie jak zespół Stevensa-Johnsona czy toksyczne martwice oddzielanie się naskórka. Pacjenci chorzy na AIDS są bardziej podatni na występowanie ciężkich reakcji skórnych po podaniu leków. Jeżeli uzna się, że wysypka występująca u pacjenta leczonego z powodu powierzchownego zakażenia grzybiczego, jest związana z dożylnym wlewem flukonazolu, należy przerwać stosowanie tego leku. Jeżeli u pacjenta z inwazyjnym (układowym) zakażeniem grzybiczym wystąpi wysypka, należy go skrupulatnie kontrolować, a flukonazol należy odstawić, jeżeli wystąpią zmiany pęcherzowe lub rumień wielopostaciowy. W rzadkich przypadkach obserwowano anafilaksję (patrz punkt 4.8).

Flukonazol jest silnym inhibitorem CYP2C9 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Pacjentów leczonych jednocześnie lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowanymi przez CYP2C9 i CYP3A4 oraz flukonazolem należy monitorować.

Produkt leczniczy zawiera 15,4 mmol sodu w dawce 100 ml. Przy stosowaniu u pacjentów będących na diecie o kontrolowanej zawartości sodu należy wziąć to pod uwagę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, które są przeciwwskazane

- Przeciwwskazane jest stosowanie z następującymi lekami:

Astemizol

Flukonazol podawany jednocześnie z astemizolem może spowodować zmniejszenie klirensu astemizolu. Zwiększenie stężenia astemizolu w osoczu może powodować wydłużenie odstępu QT i, w rzadkich przypadkach, częstoskurcz typu *torsade de pointes*. Równoczesne podawanie astemizolu i flukonazolu jest przeciwwskazane.

Cyzapryd (substrat CYP3A4)

U pacjentów, którym podawano jednocześnie flukonazol i cyzapryd, opisywano niepożądane działanie na serce, w tym częstoskurcz typu *torsade de pointes*. Badania kontrolowane wykazały, że jednoczesne podawanie flukonazolu w dawce 200 mg raz na dobę z cyzaprydem w dawce 20 mg cztery razy dziennie spowodowało znaczny wzrost stężenia cyzaprydu w osoczu i wydłużenie odstępu QT. Podawanie cyzaprydu u pacjentów przyjmujących flukonazol jest przeciwwskazane.

Pimozyd

Chociaż nie przeprowadzono badań *in vitro* lub *in vivo*, jednoczesne stosowanie flukonazolu z pimozydem może powodować zahamowanie metabolizmu pimozydu. Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i rzadko występujących przypadków *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i pimozydu jest przeciwwskazane.

Erytromycyna

Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*) i w rezultacie doprowadzić do nagłej śmierci sercowej. Takiego połączenia należy unikać.

Terfenadyna (substrat CYP3A4)

Przeprowadzono badania interakcji ze względu na występowanie ciężkich zaburzeń rytmu, wtórnie do wydłużenia odstępu QTc, u pacjentów otrzymujących inne przeciwgrzybicze azole razem z terfenadyną. W jednym badaniu, w którym podawano flukonazol w dawce dobowej 200 mg, nie wykazano wydłużenia odstępu QTc. W innym badaniu, w którym podawano flukonazol w dawce dobowej 400 mg i 800 mg, wykazano istotne zwiększenie stężenia terfenadyny w osoczu podczas jednoczesnego podawania z flukonazolem w dawce dobowej 400 mg lub wyższej. Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie z flukonazolem w dawkach dobowych 400 mg lub wyższych (patrz punkt 4.3). W przypadku równoczesnego leczenia dawkami poniżej 400 mg na dobę, należy skrupulatnie kontrolować leczenie.

- Leki wpływające na metabolizm flukonazolu

Hydrochlorotiazyd

Równoczesne podawanie wielu dawek hydrochlorotiazydu wraz z flukonazolem może powodować zwiększenie stężenia flukonazolu w osoczu, jednakże modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Ryfampicyna (induktor CYP450)

Jednoczesne podawanie flukonazolu i ryfampicyny powoduje zmniejszenie stężenia flukonazolu w osoczu i skrócenie okresu półtrwania flukonazolu. Z tego powodu należy rozważyć zwiększenie dawki flukonazolu u pacjentów otrzymujących jednocześnie ryfampicynę.

- Wpływ flukonazolu na metabolizm innych leków

Uwaga:

Flukonazol jest silnym inhibitorem izoenzymu 2C9 cytochromu P450 (CYP) i umiarkowanie silnym inhibitorem CYP3A4. Poza wymienionymi interakcjami występuje ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu innych leków metabolizowanych przez CYP2C9 lub CYP3A4 (np. alkaloidów sporyszu, inhibitorów reduktazy HMG-CoA, chinidyny) podczas stosowania razem z flukonazolem; należy skrupulatnie obserwować pacjentów, którzy otrzymują takie leki. Ze względu na długi okres

półtrwania flukonazolu, działanie takie może utrzymywać się przez 4–5 dni po odstawieniu flukonazolu.

Alfentanył (substrat CYP3A4)

Badania wykazały zmniejszenie klirensu i objętości dystrybucji, a także okresu półtrwania alfentanylu w wyniku jednoczesnego leczenia fluktonazolem. Prawdopodobny mechanizm działania może polegać na hamowaniu przez flukonazol CYP3A4. Podczas jednoczesnego podawania konieczna może być modyfikacja dawki alfentanylu.

Amitryptylina i Nortryptylina

Jednoczesne podawanie flukonazolu i amitryptyliny lub jej czynnego metabolitu, nortryptyliny, powoduje zwiększenie stężenia amitryptyliny i 5-nortryptyliny w surowicy. Zwiększa to ryzyko działań toksycznych amitryptyliny (toksyczność trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych). Konieczna może być kontrola stężenia amitryptyliny we krwi i zmniejszenie dawki leku.

Leki przeciwzakrzepowe (substraty CYP2C9)

W badaniu oceniającym interakcje leków po podaniu warfaryny zdrowym ochotnikom (mężczyznom) obserwowano wydłużenie czasu protrombinowego o 12%.

Po wprowadzeniu leku na rynek, podobnie jak w przypadku innych azoli przeciwgrzybiczych, u pacjentów otrzymujących flukonazol razem z warfaryną obserwowano krwawienia (siniaki, krwawienie z dziąseł, krwawienie z przewodu pokarmowego, smoliste stolce i krew w moczu) w powiązaniu z wydłużeniem czasu protrombinowego. U pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny należy dokładnie monitorować. Może okazać się niezbędne indywidualne dostosowanie dawki warfaryny.

Krótko działające benzodiazepiny (substrat CYP3A4)

Po doustnym podaniu midazolamu, podanie flukonazolu powodowało istotne zwiększenie stężenia midazolamu w surowicy oraz nasilenia działania leku. Wydaje się, że ten wpływ jest silniejszy po doustnym podaniu flukonazolu niż po jego podaniu dożylnym. Jeżeli u pacjentów leczonych flukonazolem konieczne jest jednoczesne leczenie benzodiazepinami, należy rozważyć zmniejszenie dawki benzodiazepiny, a pacjenta należy w odpowiedni sposób kontrolować. Flukonazol zwiększa AUC triazolamu (w pojedynczej dawce) o około 50%, C_{max} o 20-32%, zaś okres półtrwania o 25-30% i jest to związane z hamowaniem metabolizmu triazolamu. Może okazać się niezbędne indywidualne dostosowanie dawki triazolamu.

Antagoniści kanału wapniowego (substraty CYP3A4)

Triazolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol, hamują wątrobowy izoenzym CYP3A4, który bierze udział w rozkładzie niektórych antagonistów kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny, w tym nifedypiny, isradypiny, nikardypiny, amlodypiny i felodypiny. W literaturze naukowej opisywano znaczne obrzęki obwodowe i (lub) zwiększenie w surowicy stężenia antagonistów kanału wapniowego w wyniku jednoczesnego podawania itakonazolu i felodypiny, isradypiny lub nifedypiny. Ta interakcja może także wystąpić w przypadku innych skojarzeń leków. Należy rozważyć zmniejszenie dawki antagonisty kanału wapniowego lub odstawienie leku. Zdarzenia niepożądane występujące podczas jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego to zawroty głowy, niedociśnienie, ból głowy, zaczerwienienie twarzy.

Karbamazepina (substrat CYP3A4)

Notowano zwiększenie stężenia karbamazepiny w surowicy o 30% podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i karbamazepiny z powodu działania hamującego na metabolizm karbamazepiny. Istnieje ryzyko wystąpienia zatrucia karbamazepiną. Może zachodzić konieczność indywidualnego dostosowania dawki karbamazepiny na podstawie oznaczeń jej stężenia i działania.

Celekoksyb (substrat CYP2C9)

Podczas jednoczesnej terapii flukonazolem (200 mg na dobę) i celekoksybem (200 mg) wartości stężenia maksymalnego w osoczu i AUC wzrosły odpowiednio o 68% i 134%. U pacjentów leczonych flukonazolem, może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki celekoksybu o połowę.

Halofantryna (substrat CYP3A4)

Flukonazol może zwiększać stężenie halofantryny w osoczu w związku z działaniem hamującym na CYP3A4.

Inhibitory reduktazy HMG CoA (substraty CYP2C9 lub substraty CYP3A4)

Ryzyko miopatii zwiększa się podczas jednoczesnego podawania azolowych leków przeciwgrzybiczych i inhibitorów reduktazy HMG CoA, metabolizowanych przez CYP 3A4, takich jak atorwastatyna, lowastatyna, symwastatyna lub przez CYP2C9, takich jak fluwastatyna. Podczas równoczesnego stosowania, ze względu na zwiększone ryzyko miopatii i rozpadu mięśni (rąbdomioliza), należy zwrócić uwagę na objawy miopatii i rozpadu mięśni (ból mięśni, utratę siły, osłabienie) i na wartości kinazy kreatynowej (CK). Należy niezwłocznie odstawić inhibitory reduktazy HMG CoA w przypadku zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej lub rozpoznania lub podejrzenia miopatii lub rozpadu mięśni.

Doustne środki antykoncepcyjne

Badania oceniające interakcje farmakokinetyczne doustnych środków antykoncepcyjnych i wielu dawek flukonazolu dały następujące wyniki: dawka 50 mg flukonazolu na dobę nie wywierała istotnego wpływu na stężenie endogennych hormonów steroidowych ani na kinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych u kobiet; natomiast dawka 200 mg flukonazolu na dobę powodowała zwiększenie AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Z tego powodu prawdopodobnie wielokrotne stosowanie flukonazolu w tych dawkach nie wpływa niekorzystnie na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. W badaniach z dawką 300 mg flukonazolu tygodniowo AUC etynyloestradiolu i noretyndronu uległo zwiększeniu odpowiednio o 24% i 13%.

Losartan (substrat CYP2C9)

Poprzez hamowanie CYP2C9, flukonazol zmniejsza przekształcanie losartanu do czynnego metabolitu (E-3174), który warunkuje większość działania antagonistycznego wobec receptora angiotensyny II w trakcie leczenia losartanem. Należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi pacjenta.

Metadon (substrat CYP3A4)

Flukonazol może zwiększać stężenie metadonu w surowicy. Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawki metadonu.

Fenytoina (substrat CYP2C9)

Jednoczesne podawanie wielu dawek flukonazolu i fenytoiny może prowadzić do zwiększenia stężeń fenytoiny w surowicy w stopniu istotnym klinicznie. Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania obu leków, należy kontrolować stężenie fenytoiny w surowicy i zmodyfikować jej dawkę tak, aby utrzymać stężenia terapeutyczne.

Teofilina

W kontrolowanym placebo badaniu interakcji, podawanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni doprowadziło do zmniejszenia klirensu teofiliny w osoczu krwi o 18%. Należy obserwować pacjentów otrzymujących duże dawki teofiliny lub z podwyższonym ryzykiem nadwrażliwości na teofilinę i w razie wystąpienia objawów toksyczności odpowiednio zmodyfikować terapię. W przypadku wystąpienia objawów zatrucia należy zmodyfikować terapię.

Chemioterapeutyki

Ryfabutyna (substrat CYP3A4)

Podawanie flukonazolu razem z ryfabutyną może prowadzić do zwiększenia stężenia ryfabutyny w surowicy i zapalenia błony naczyniowej oka.

Z tego powodu pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i ryfabutynę należy uważnie kontrolować.

Trimetreksat

Leki hamujące układ enzymu P450, takie jak flukonazol, mogą z powodu interakcji spowodować zwiększenie stężenia trimetreksatu w osoczu. Jeżeli jest to klinicznie możliwe, należy unikać jednoczesnego podawania trimetreksatu i flukonazolu. W przypadku równoczesnego ich podawania, należy kontrolować stężenie i toksyczność trimetreksatu (mielosupresja, zaburzenia czynności nerek i wątroby i owrzodzenia przewodu pokarmowego).

Zydowudyna

W rezultacie dwóch badań kinetycznych wykryto zwiększenie stężenia zydowudyny, spowodowane najprawdopodobniej zmniejszeniem konwersji zydowudyny do jej głównego metabolitu. Jedno z badań określa poziom zydowudyny u pacjentów z AIDS lub ARC przed zażyciem i po zażywaniu 200 mg flukonazolu na dobę przez 15 dni. Nastąpił znaczny wzrost AUC zydowudyny (20%). Drugie, randomizowane, dwukresowe, badanie skrzyżowane z dwoma terapiami pozwoliło na ocenienie poziomu zydowudyny u pacjentów zakażonych HIV. Dwukrotnie w odstępie 21 dni, pacjenci otrzymywali 200 mg zydowudyny co osiem godzin, z lub bez flukonazolu 400 mg na dobę przez siedem dni. AUC zydowudyny znacząco wzrosło (74%) podczas jednoczesnego podawania z flukonazolem. Pacjenci otrzymujący tę kombinację powinni być monitorowani pod kątem możliwości pojawienia się niepożądanych efektów działania zydowudyny.

Leki immunosupresyjne

Cyklosporyna (substrat CYP3A4)

Flukonazol znacząco zwiększa stężenie i AUC cyklosporyny. Ta kombinacja może być stosowana przez obniżenie dawek cyklosporyny, w zależności od jej stężenia.

Prednizon (substrat CYP3A4)

U jednego pacjenta po przeszczepieniu wątroby, który otrzymywał prednizon, wystąpił przełom choroby Addisona po przerwaniu 3-miesięcznego leczenia flukonazolem. Przerwanie podawania flukonazolu przypuszczalnie spowodowało zwiększoną aktywność CYP3A4, która doprowadziła do zwiększonego metabolizmu prednizonu. Pacjenci poddawani długotrwałemu leczeniu flukonazolem i prednizonem powinni być uważnie monitorowani pod kątem niewydolności kory nadnerczy, gdy zostanie przerwane podawanie flukonazolu.

Syrolimus (substrat CYP3A4)

Flukonazol zwiększa stężenie syrolimusu w osoczu najprawdopodobniej na skutek hamowania metabolizmu syrolimusu przez CYP3A4 i P-glikoproteinę. Kombinacja tych leków może być stosowana po indywidualnym dostosowaniu dawki syrolimusu uzależnionym od wyników pomiarów i działania.

Takrolimus (substrat CYP3A4)

Istnieją doniesienia o występowaniu interakcji podczas podawania flukonazolu z takrolimusem, w wyniku której następowało zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy. Dodatkowo istnieje ryzyko nefrotoksyczności u pacjentów, u których podawano flukonazol z takrolimusem.

Z tego powodu pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i takrolimus należy uważnie kontrolować.

- Inne interakcje

Amfoterycyna B

Równoczesne podawanie flukonazolu i amfoterycyny B myszom zakażonym, normalnym i o obniżonej odporności wykazało następujące wyniki: niewielki dodatkowy efekt grzybobójczy przy zakażeniu układowym *C. albicans*, bez oddziaływania na zakażenie wewnątrzczaszkowe *Cryptococcus neoformans* i antagonizm obu leków w zakażeniu układowego *A. fumigatus*. Znaczenie kliniczne wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznane.

Cyklofosfamid

Terapia skojarzona z użyciem cyklofosfamidu i flukonazolu powoduje zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Połączenie takie może być stosowane pod warunkiem zwracania zwiększonej uwagi na ryzyko zwiększonego stężenia bilirubiny w surowicy i stężenia kreatyniny w surowicy.

Azytromycyna

Otwarte, randomizowane, trójfunkcyjne badanie skrzyżowane u 18 zdrowych osób pozwoliło ocenić wpływ pojedynczej dawki doustnej 1200 mg azytromycyny na farmakokinetykę pojedynczej dawki 800 mg doustnej flukonazolu, jak również skutków wpływu flukonazolu na farmakokinetykę azytromycyny. Nie stwierdzono istotnej interakcji farmakokinetycznej pomiędzy flukonazolem i azytromycyną.

Fentanyl

Zaobserwowano jeden przypadek zgonu prawdopodobnie w wyniku interakcji flukonazolu z fentanylem. Autor uznał, że pacjent zmarł z powodu zatrucia fentanylem. Ponadto, w randomizowanym badaniu skrzyżowanym na dwunastu zdrowych ochotnikach wykazano, że flukonazol powoduje znaczące opóźnienie w eliminacji fentanylu. Zwiększone stężenie fentanylu może prowadzić do depresji oddechowej.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

C_{max} i AUC flurbiprofenu zostały zwiększone odpowiednio o 23% i 81% podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu w porównaniu do podawania samego flurbiprofenu. Podobnie, C_{max} i AUC farmakologicznie czynnego izomeru [S-(+)-ibuprofen] zostały zwiększone o odpowiednio 15% i 82% po podawaniu flukonazolu jednocześnie z racemicznym ibuprofenem (400 mg) w porównaniu do podawania jedynie racemicznego ibuprofenu.

Chociaż nie przeprowadzono w tym przypadku specjalistycznych badań, flukonazol może zwiększać ekspozycję układową na inne NLPZ, które są metabolizowane przez CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zalecane jest częste monitorowanie zdarzeń niepożądanych i toksyczności powiązanych z NLPZ. Może zachodzić potrzeba dostosowania dawki NLPZ.

Sakwinawir

Flukonazol zwiększa AUC sakwinawiru o około 50%, C_{max} o około 55% i zmniejsza klirens sakwinawiru o około 50% ze względu na hamowanie metabolizmu wątrobowego sakwinawiru przez CYP3A4 i hamowanie P-glikoproteiny. Może zachodzić potrzeba dostosowania dawki sakwinawiru.

Sulfonilomocznik

Flukonazol przedłużył okres półtrwania w surowicy podawanych jednocześnie doustnie pochodnych sulfonilomocznika (np. chlorpropamid, glibenklamid, glipizyd, tolbutamid) u zdrowych ochotników. Zaleca się częste monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie zmniejszenie dawki sulfonilomocznika podczas jednoczesnego stosowania.

Alkaloidy barwinka

Chociaż nie było to badane, flukonazol może zwiększać stężenie alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) i prowadzić do neurotoksyczności, która występuje prawdopodobnie ze względu na hamujący wpływ na CYP3A4

Witamina A

Na podstawie analizy raportu dotyczącego jednego pacjenta otrzymującego leczenie skojarzone kwasem all-trans retinowym (forma kwasowa witaminy A) i flukonazolu donoszono o pojawieniu się działań niepożądanych związanych z OUN w postaci rzekomego guza mózgu, które ustąpiły po przerwaniu leczenia flukonazolem. Połączenie to może być stosowane, ale należy pamiętać o możliwości występowania działań niepożądanych związanych z OUN. Stosowanie flukonazolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie astemizol lub inne leki metabolizowane przez układ cytochromu P450 może być związane ze zwiększeniem stężenia w surowicy tych leków. W przypadku braku ostatecznych informacji, należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu. Jest to szczególnie ważne w przypadku leków, które powodują wydłużenie odstępu QT. Pacjentów należy uważnie obserwować.

Badania interakcji wykazały, że dieta, cymetydyna, leki zubożniające lub napromieniowanie całego ciała podczas przeszczepu szpiku kostnego nie wpływają znacząco na wchłanianie podanego doustnie flukonazolu do krwi. Lekarze powinni być świadomi, że badania interakcji lek-lek z innymi lekami nie zostały przeprowadzone, ale może zdarzyć się, że interakcje takie wystąpią.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane pochodzące od kilkuset ciężarnych kobiet leczonych standardowymi dawkami (poniżej 200 mg/dobę) flukonazolu, podawanego w dawce pojedynczej lub w postaci wielokrotnych dawek w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują, aby lek miał niepożądany wpływ na płód.

Notowano występowanie wielu wad wrodzonych u dzieci (w tym małopłowie, dysplazja uszu, olbrzymie przednie ciemiączko, wygięcie kości udowej i kośćcizrost promieniowo-ramienny), których matki były leczone przez 3 miesiące lub dłużej dużymi dawkami (400 do 800 mg/dobę) flukonazolu z powodu kokcydiodomikoz. Związek między flukonazolem a tymi zdarzeniami jest niejasny. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały działanie teratogenne.

W związku z tym flukonazol nie może być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że stosują skuteczną antykoncepcję.

Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka matki, osiągając stężenia podobne do stężeń występujących w osoczu, dlatego nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u matek karmiących.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Flukonazol wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub nie wpływa na to w ogóle. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę to, że niezbyt często występują zawroty głowy i napady drgawek (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Przy ocenie działań niepożądanych stosuje się następujące częstości występowania:

Bardzo często: ($\geq 1/10$)

Często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko: ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko: ($< 1/10\,000$, nieznana - nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość.

Rzadko: zmiany morfologii krwi, np. leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza) i małopłytkowość. Odpowiednie parametry laboratoryjne należy bardzo dokładnie kontrolować (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (reakcje anafilaktyczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, hipokaliemia.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność, senność.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

Niezbyt często: zawroty głowy, zaburzenia nerwów obwodowych, drżenia, drgawki, zaburzenia odczuwania smaku, parestezja.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia trawienia, takie jak nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka.

Niezbyt często: suchość w ustach, utrata łaknienia, zaparcia, niestrawność, wzdęcia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy, takich jak fosfataza zasadowa (LDH), aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT).

Niezbyt często: cholestaza, klinicznie istotne zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, żółtaczka, uszkodzenie komórek wątroby.

Rzadko: zapalenie wątroby, martwica komórek wątroby, niewydolność wątroby, w pojedynczych przypadkach zakończona zgonem. Należy bardzo skrupulatnie monitorować odpowiednie parametry laboratoryjne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypki skórne.

Niezbyt często: świąd, nadmierne pocenie się

Rzadko: utrata włosów (łysienie), ciężkie zaburzenia skórne ze złuszczeniem naskórka, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), rumień wielopostaciowy wysiękowy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Obserwowano zmiany wyników badań laboratoryjnych czynności nerek. Należy bardzo dokładnie monitorować odpowiednie parametry laboratoryjne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia serca

Wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: zmęczenie, złe samopoczucie, astenia, gorączka.

U pacjentów zakażonych HIV działania niepożądane, obserwowano częściej niż u osób nie zakażonych HIV, natomiast profil działań niepożądanych był podobny.

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:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania odpowiednie może być postępowanie podtrzymujące czynności życiowe i leczenie objawowe, z płukaniem żołądka w razie potrzeby.

Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu. U 42-letniego pacjenta zakażonego HIV wystąpiły omamy i zachowanie paranoidalne po zażyciu 8,2 g flukonazolu, niepotwierdzone przez jego lekarza. Pacjenta hospitalizowano i w ciągu 48 godzin wszystkie objawy ustąpiły.

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem. Diureza wymuszona prawdopodobnie zwiększa tempo eliminacji. Trzygodzinna hemodializa zmniejsza stężenie flukonazolu w osoczu o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu.
Kod ATC: J02AC01

Rodzaj działania

Flukonazol jest substancją, która należy do pochodnych triazolu. Lek ten szczególnie skutecznie działa na drożdżaki (*Candida* spp.) i kryptokoki.

Mechanizm działania

Flukonazol wywiera wysoce swoisty wpływ na zależne od cytochromu 450 enzymy grzybów i jest silnym i wybiórczym inhibitorem syntezy steroli przez grzyby.

Zakres działania

Flukonazol wykazuje szerokie działanie przeciwgrzybicze. W różnych badaniach na zwierzętach, w których oceniano działanie leku w warunkach *in vivo* (po podaniu doustnym i dożylnym), flukonazol działał w powierzchownych i układowych zakażeniach wywołanych przez *Candida*, *Cryptococcus* i różne dermatofity.

Candida krusei jest oporny na flukonazol. Wrażliwość *Candida glabrata* jest zmienna. *Candida dubliniensis* nie wykazuje pierwotnej oporności, ale wykazuje silną tendencję do powstawania oporności, głównie w trakcie leczenia. Flukonazol działa słabo lub wcale nie działa na *Aspergillus* spp., *Mucor* spp., *Microsporium* spp. i *Trichophyton* spp.

Wykazano na doświadczalnych modelach zwierzęcych, że flukonazol jest skuteczny zarówno u zwierząt z prawidłową odpornością, jak i z zaburzeniami odporności, w leczeniu grzybic endemicznych, w tym w zakażeniach *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* i *Histoplasma capsulatum*. Tak jak w przypadku innych azoli, ze względu na brak standaryzowanej procedury, wyniki badań w warunkach *in vitro* mają mniejsze znaczenie pod względem przewidywania skuteczności klinicznej, niż wyniki badań w warunkach *in vivo*.

Flukonazol, podawany ochotnikom w dawce dobowej 200–400 mg, nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na stężenia endogennych steroidów ani na uwalnianie kortyzolu stymulowane przez ACTH.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetyka flukonazolu jest podobna po podaniu dożylnym i doustnym. Maksymalne stężenia w osoczu u pacjentów będących na czczo występują po 0,5–1,5 godziny od podania; okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 30 godzin. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do podanej dawki w zakresie dawek do 1600 mg/dobę.

Po wielokrotnym podawaniu flukonazolu raz na dobę, stężenie leku w osoczu, wynoszące około 90% stężenia w stanie stacjonarnym, uzyskuje się po 4–5 dniach. Objętość dystrybucji jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie. Flukonazol w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (12%).

Dystrybucja

Flukonazol dobrze przenika do wszystkich dotychczas przebadanych tkanek i płynów ustrojowych. Stężenia flukonazolu w ślinie i płwocinie są podobne do stężeń w osoczu krwi. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, stężenia flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym wynoszą około 80% odpowiednich stężeń w osoczu.

Stężenia większe od stężeń występujących w surowicy flukonazol osiąga w warstwie rogowej naskórka i w pocie, a szczególnie gromadzi się w warstwie rogowej. Podczas podawania w dawce dobowej 50 µg, stężenie flukonazolu 12 dni po zakończeniu leczenia wynosiło 73 µg/g, a 7 dni po zakończeniu leczenia wynosiło 5,8 µg/g.

Metabolizm

Nie ma dowodów na występowanie metabolitów flukonazolu we krwi. Flukonazol jest wydalany głównie przez nerki: około 80% podanej dawki pojawia się w moczu w postaci niezmienionego leku. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny.

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi około 30 godzin u osób z prawidłową czynnością nerek; obserwowany zakres to 20 – 50 godzin. W zaburzonej czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/minutę) okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza zwiększa się i wynosi od 98 do 125 godzin.

Długi okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza umożliwia podawanie leku raz na dobę podczas leczenia wszystkich zakażeń grzybiczych.

Farmakokinetyka u dzieci

Parametry farmakokinetyczne oceniano u 113 dzieci w 5 badaniach: 2 badaniach z zastosowaniem pojedynczej dawki, 2 badaniach z zastosowaniem wielu dawek i w jednym badaniu przeprowadzonym u wcześniaków. Dane z jednego badania nie nadają się do interpretacji z powodu zmiany produktu w trakcie trwania badania. Dodatkowe dane są dostępne z badania, w którym flukonazol stosowano w sposób zależny od okoliczności.

U dzieci opisywano następujące dane farmakokinetyczne (średnia [%współczynnik zmienności]):

Wiek	Dawka (mg/kg mc.)	Klirens (ml/min/kg mc.)	Okres półtrwania (godziny)	C _{max} (µg/ml)	Objętość dystrybucji (stan stacjonarny) Vd _{ss} (l/kg)
9 miesięcy–13 lat	Jednorazowo doustnie 2 mg/kg mc.	0,40 (38%) n = 14	25,0	2,9 (22%) n = 16	--
9 miesięcy–13 lat	Jednorazowo doustnie 8 mg/kg mc.	0,51 (60%) n = 15	19,5	9,8 (20%) n = 15	--
5–15 lat	Wielokrotnie dożylnie 2 mg/kg mc.	0,49 (40%) n = 4	17,4	5,5 (25%) n = 5	0,722 (36%) n = 4
5–15 lat	Wielokrotnie dożylnie 4 mg/kg mc.	0,59 (64%) n = 5	15,2	11,4 (44%) n = 6	0,729 (33%) n = 5
5–15 lat	Wielokrotnie dożylnie 8 mg/kg mc.	0,66 (31%) n = 7	17,6	14,1 (22%) n = 8	1,069 (37%) n = 7

Po podaniu flukonazolu w dawce 2 – 8 mg/kg mc. dzieciom w wieku od 9 miesiąca do 15 roku stwierdzono AUC około 38 pg•godz/ml na każdy 1 mg/kg mc. dawki leku. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wahał się w granicach 15 do 18 godzin, a objętość dystrybucji wynosiła około 880 ml/kg po podaniu wielu dawek leku. Dłuższy okres półtrwania w fazie eliminacji flukonazolu z osocza, wynoszący około 24 godzin, stwierdzono po podaniu pojedynczej dawki. Jest to porównywalne z okresem półtrwania w fazie eliminacji flukonazolu z osocza po podaniu pojedynczej dożylniej dawki 3 mg/kg mc. dzieciom w wieku od 11 dnia do 11 miesiąca życia. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 ml/kg.

W badaniach tych pokazano, że wiek nie wpływa na klirens leku w przeliczeniu na masę ciała. Średni klirens u dorosłych wynosił 0,23 ml/min/kg (17%). Wyniki uzyskane u dzieci w wieku od 5 do 13 r.ż. pokazują, że flukonazol może być eliminowany szybciej, niż u dorosłych. Z tego powodu może być konieczne podawanie większych dawek w leczeniu ciężkich, groźnych dla życia zakażeń.

Doświadczenie ze stosowaniem flukonazolem u noworodków jest ograniczone do badań farmakokinetycznych u wcześniaków. Średni wiek w momencie podania pierwszej dawki wynosił 24 godziny (zakres 9 – 36 godzin), a średnia urodzeniowa masa ciała 0,9 kg (zakres 0,75 – 1,10 kg) u 12 wcześniaków urodzonych około 28. tygodnia ciąży. Siedmioro pacjentów ukończyło badanie zgodnie z planem; maksymalnie podano pięć dożylnych infuzji flukonazolu w dawce 6 mg/kg mc. co 72 godziny. Średni okres półtrwania (w godzinach) wynosił 74 (zakres 44–185) w 1. dniu i zmniejszał się wraz z upływem czasu do średnio 53 (zakres 30–131) w 7. dniu i 47 (zakres 27–68) w 13. dniu. Pole powierzchni pod krzywą (µ•h/ml) wynosiło 217 (zakres 173–385) w dniu 1. i rosło przy średniej 490 (zakres 290–34) w dniu 7., a następnie zmniejszało się do średnio 360 (zakres 167–566) w 13. dniu. Objętość dystrybucji wynosiła 1183 (zakres 1070–1470) w 1. dniu i rosła wraz z upływem czasu do średnio 1184 (zakres 510–2130) w 7. dniu i 1328 (zakres 1040–1680) w 13. dniu.

U wcześniaków (tydzień ciąży: 26. do 29.) średni klirens (% współczynnik zmienności) w ciągu pierwszych 36 godzin wynosił 0,180 ml/min/kg (35%, n = 7) i osiągnął średnią wartość 0,218 (31%, n = 9) po 6 dniach i średnią 0,333 (56%, n = 4) po 12 dniach. Odpowiednio okres półtrwania zmniejszył się z 73,6 godzin do 53,2 godzin po 6 dniach i 46,6 godzin po 12 dniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Przedkliniczne dane z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielu dawek (ogólnej toksyczności), genotoksyczności i rakotwórczości nie wskazują na żadne szczególne zagrożenie dla ludzi, poza omówionymi w innych punktach ChPL.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów odnotowano zwiększoną częstość występowania wodonercza i poszerzenie miedniczek nerkowych oraz zwiększoną umieralność płodów. Odnotowano zwiększenie częstości występowania zmian anatomicznych u płodów i opóźnione kostnienie oraz przedłużenie porodu i dystocję. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u królików notowano poronienia.

Rakotwórczość

Nie wykazano działania rakotwórczego flukonazolu u myszy i szczurów, które otrzymywały lek doustnie przez 24 miesiące w dawkach 2,5, 5 lub 10 mg/kg mc./dobę. U samców szczura otrzymujących dawki 5 i 10 mg/kg mc./dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych.

Działanie mutagenne

Flukonazol, z metaboliczną aktywacją lub bez, nie wykazywał działania mutagennego w badaniach na 4 szczepach *S. typhimurium* i w układzie mysiego chłoniaka L5178Y. Badanie cytogenetyczne przeprowadzone *in vivo* (mysie komórki szpiku kostnego po doustnym podawaniu flukonazolu) oraz *in vitro* (ludzkie limfocyty poddane działaniu flukonazolu w stężeniu 1000 µg/ml) nie wykazały mutacji chromosomalnych.

Zaburzenie płodności

Flukonazol podawany pozajelitowo w dawkach 5, 25 lub 75 mg/kg mc. nie wpływał na płodność samców ani samic szczura, aczkolwiek po dawce 20 mg/kg mc. obserwowano nieznaczne opóźnienie porodu. W badaniu przeprowadzonym na szczurach podawano flukonazol dożylnie w dawce 5, 20 i 40 mg/kg mc., okołoporodowo, obserwując dystocję i wydłużenie porodu u kilku samic po dawkach 20 mg/kg mc. i 40 mg/kg mc., ale nie po dawce 5 mg/kg mc. Zaburzenia porodu znalazły odzwierciedlenie w niewielkim zwiększeniu liczby martwych porodów i spadku przeżywalności noworodków podczas stosowania dawek na tym poziomie. Wpływ flukonazolu na poród u szczurów jest zgodny z działaniem dużych dawek flukonazolu, polegającym na specyficznym dla gatunku obniżaniu stężenia estrogenów. Takich zmian hormonalnych nie obserwowano u kobiet leczonych flukonazolem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Mimo, że nie odnotowano żadnych szczególnych niezgodności, nie zaleca się mieszania produktu leczniczego Flukonazol, 2 mg/ml, roztwór do infuzji z roztworami innymi, niż podane w punkcie 4.2: „Dawkowanie i sposób podawania”.

6.3 Okres ważności

3 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta, szklana fiołka, zamknięta korkiem z gumy butylowej, zabezpieczona aluminiowym kapslem i plastikową nakładką typu flip-off.

Wielkość opakowania: 100 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wlewów nie zawiera żadnego środka konserwującego. Jest przeznaczony do jednorazowego użytku.

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

Nie stosować leku, jeżeli pojemnik nie jest szczelny lub roztwór nie jest klarowny.

Nie stosować roztworów, w których występują widoczne cząstki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Claris Lifesciences (UK) Limited
Crewe Hall, Crewe
Cheshire, CW1 6UL
Wielka Brytania

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

14308

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

25.01.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2016 -09- 07