

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluconazole Hasco, 5 mg/mL, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 mL syropu zawiera 723 mg maltitolu ciekłego, 60,797 mg glikolu propylenowego (E 1520), 1,808 mg sodu benzoesanu (E 211) oraz aromat truskawkowy, zawierający glikol propylenowy i etanol (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Przezroczysty bezbarwny syrop o truskawkowym zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Flukonazol jest wskazany w leczeniu zakażeń grzybiczych (patrz punkt 5.1).

Flukonazol jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu następujących zakażeń:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych (patrz punkt 4.4);
- kokcydiodomikoza (patrz punkt 4.4);
- inwazyjne kandydozy;
- drożdżakowe zakażenia błon śluzowych, w tym zakażenia gardła, przełyku, występowanie drożdżaków w moczu oraz przewlekłe drożdżakowe zakażenia skóry i błon śluzowych;
- przewlekłe zanikowe drożdżakowe zapalenie jamy ustnej (związane ze stosowaniem protez zębowych), jeśli higiena jamy ustnej lub leczenie miejscowe są niewystarczające;
- drożdżycza pochwy, ostra lub nawracająca, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- drożdżakowe zapalenia żołądki, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające,
- grzybice skóry, w tym stóp, tułowia, podudzi, łupież pstry, zakażenia drożdżakowe skóry właściwej, gdy zalecane jest podjęcie leczenia ogólnoustrojowego;
- grzybica paznokci (onychomikoza), gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie.

Flukonazol jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w zapobieganiu następującym zakażeniom:

- nawroty kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów;
- nawroty drożdżakowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zakażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów;
- nawroty drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w ciągu roku);
- zakażenia grzybicze u pacjentów z przedłużającą się neutropenią (np. u pacjentów z nowotworami krwi, otrzymujących chemioterapię lub u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkt 5.1)).

Flukonazol jest wskazany do stosowania w następujących zakażeniach u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat:

- drożdżakowe zakażenie błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i przełyku);
- inwazyjna kandydoza;
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych;
- zapobieganie zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością.

Flukonazol można stosować jako leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z wysokim ryzykiem nawrotów (patrz punkt 4.4).

Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu lub innych badań laboratoryjnych, jednak po ich otrzymaniu należy odpowiednio dostosować leczenie.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecenia ogólne

Leczenie należy kontynuować aż do czasu ustąpienia objawów klinicznych i uzyskania wyników badań mikologicznych wskazujących na zanik 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 dalsze leczenie podtrzymujące, w celu zapobieżenia nawrotom zakażenia.

Dawkowanie

Dobową dawkę należy dostosować do rodzaju oraz ciężkości zakażenia grzybiczego. Jeśli w danym zakażeniu konieczne jest stosowanie wielokrotnych dawek, leczenie należy kontynuować do chwili ustąpienia klinicznych lub mikrobiologicznych objawów czynnego zakażenia. Niedostatecznie długi okres leczenia może być przyczyną nawrotu czynnego zakażenia.

Dawkowanie u dorosłych

Wskazanie		Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Kryptokokoza	- Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych	Dawka nasycająca: 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 200 mg do 400 mg na dobę.	Zwykle 6 do 8 tygodni. W zakażeniach zagrażających życiu dawkę dobową można zwiększyć do 800 mg.
	- Leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów	200 mg na dobę	Nieograniczony czas stosowania w dawce dobowej 200 mg.
Kokcydiodomikoza		200 mg do 400 mg	11 do 24 miesięcy lub dłużej, w zależności od pacjenta. W niektórych zakażeniach, zwłaszcza w

			zapaleniu opon mózgowych, można rozważyć zastosowanie dawki 800 mg na dobę.
Kandydozy inwazyjne		Dawka nasycająca: 800 mg pierwszej doby. Następna dawka: 400 mg na dobę.	Zalecana zwykle długość leczenia zakażenia drożdżakowego krwi wynosi 2 tygodnie po pierwszym negatywnym wyniku posiewu krwi oraz ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych charakterystycznych dla kandydemii.
Leczenie kandydozy błon śluzowych	- Kandydoza jamy ustnej	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę.	7 do 21 dni (do czasu ustąpienia kandydozy jamy ustnej). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.
	- Kandydoza przełyku	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę.	14 do 30 dni (do czasu ustąpienia kandydozy przełyku). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.
	- Występowanie drożdżaków w moczu	200 mg do 400 mg na dobę	7 do 21 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.
	- Przewlekła zanikowa kandydoza	50 mg na dobę	14 dni
	- Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych	50 mg do 100 mg na dobę	Do 28 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.
Zapobieganie nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej u pacjentów zarażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko	- Kandydoza jamy ustnej	100 mg do 200 na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu

nawrotów			immunologicznego.
	- Kandydoza przełyku	100 mg do 200 na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego.
Kandydoza narządów płciowych	- Ostra drożdżycy pochwy - Drożdżakowe zapalenie żołądki	150 mg	Pojedyncza dawka
	- Leczenie i zapobieganie nawrotom drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w roku)	150 mg co trzeci dzień, w sumie 3 dawki (doba 1., 4. i 7.), a następnie dawka podtrzymująca 150 mg raz na tydzień	Dawka podtrzymująca: 6 miesięcy
Grzybice skóry	- Grzybica stóp - Grzybica tułowia - Grzybica podudzi - Drożdżycy skóry	150 mg raz na tydzień lub 50 mg raz na dobę	2 do 4 tygodni. W grzybicy stóp może być konieczne stosowanie do 6 tygodni.
	- Łupież pstry	300 mg do 400 mg raz na tydzień	1 do 3 tygodni
		50 mg raz na dobę	2 do 4 tygodni
	- Grzybica paznokci (onychomikoza)	150 mg raz na tydzień	Leczenie należy kontynuować aż do zastąpienia zakażonego paznokcia przez nowy, niezakażony. Czas potrzebny do odrostu nowego paznokcia dłoni lub stopy wynosi odpowiednio 3 do 6 lub 6 do 12 miesięcy. Szybkość odrostu może jednak różnić się u poszczególnych pacjentów, także w zależności od wieku. Po wyleczeniu przewlekłego zakażenia paznokcie czasami mogą pozostać zniekształcone.

Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią	200 mg do 400 mg	Leczenie należy rozpocząć kilka dni przed spodziewanym początkiem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po jej ustąpieniu, kiedy liczba neutrofilów zwiększy się powyżej 1000 komórek na mm ³ .
---	------------------	--

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie należy zmodyfikować w zależności od czynności nerek (patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”). 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Jeśli stosuje się pojedynczą dawkę, nie jest konieczna zmiana dawkowania. U pacjentów (w tym u dzieci i młodzieży) z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących wielokrotne dawki flukonazolu, na początku należy podać dawkę od 50 mg do 400 mg, bazując na zalecanej dla danego wskazania dawce dobowej. Po podaniu tej dawki nasycającej, dawkę dobową (zgodnie ze wskazaniem) należy ustalić na podstawie poniższej tabeli.

Klirens kreatyniny [mL/min]	Procent dawki zalecanej
>50	100% (bez zmian)
≤50 (bez dializy)	50% (zmniejszyć o połowę)
Regularne dializy	100% po każdej dializie

Pacjentom regularnie dializowanym należy po każdej dializie podawać 100% zalecanej dawki; w dniach, w których nie wykonuje się dializy, należy podawać dawkę zmniejszoną odpowiednio do klirensu kreatyniny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dane dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, dlatego flukonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 400 mg.

Podobnie jak w zakażeniach u pacjentów dorosłych, długość leczenia zależy od klinicznej oraz mikologicznej odpowiedzi pacjenta. Syrop Fluconazole Hasco podaje się w pojedynczych dobowych dawkach.

Dawkowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek – patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”. Nie przebadano farmakokinetyki flukonazolu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (dawkowanie u noworodków (0 do 27 dni), u których często czynność nerek nie jest w pełni rozwinięta – patrz poniżej).

Noworodki, niemowlęta i dzieci (w wieku od 28 dni do 11 lat)

Wskazanie	Dawkowanie	Zalecenia
Kandydoza błon śluzowych	Dawka początkowa: 6 mg/kg mc.	Dawkę początkową można stosować w pierwszym dniu

	Następna dawka: 3 mg/kg mc. na dobę.	leczenia w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi.
Kandydozy inwazyjne	Dawka: 6 do 12 mg/kg mc. na dobę	W zależności od ciężkości choroby
Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych		
Leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z dużym ryzykiem nawrotu	Dawka: 6 mg/kg mc. na dobę	W zależności od ciężkości choroby
Zapobieganie zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością	Dawka: 3 do 12 mg/kg mc. na dobę	W zależności od stopnia oraz czasu trwania neutropenii (patrz Dawkowanie u dorosłych).

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

W zależności od masy ciała oraz dojrzałości, lekarz przepisujący powinien ocenić, które dawkowanie (dla dorosłych czy dla dzieci) jest najbardziej odpowiednie. Dane kliniczne wskazują, że klirens flukonazolu u dzieci jest większy niż u dorosłych. Dawki 100, 200 i 400 mg u dorosłych odpowiadają dawkom 3, 6 i 12 mg/kg mc. u dzieci.

Nie określono profilu bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności flukonazolu w leczeniu kandydozy narządów płciowych u dzieci i młodzieży. Aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w innych wskazaniach opisano w punkcie 4.8. Jeżeli konieczne jest leczenie kandydozy narządów płciowych u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), należy zastosować takie samo dawkowanie jak u dorosłych.

Noworodki (w wieku od 0 do 27 dni)

Noworodki wolniej wydają flukonazol. Dostępnych jest niewiele danych farmakokinetycznych potwierdzających sposób stosowania u noworodków (patrz punkt 5.2).

Grupa wiekowa	Dawkowanie	Zalecenia
Noworodki (0 do 14 dni)	Taką samą dawkę w mg/kg mc. jak u niemowląt i dzieci należy podawać co 72 godziny.	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 72 godziny.
Noworodki (od 15 do 27 dni)	Taką samą dawkę w mg/kg mc. jak u niemowląt i dzieci należy podawać co 48 godzin.	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 48 godzin.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Flukonazol można przyjmować niezależnie od spożywanych posiłków.

Flukonazol można podawać w postaci farmaceutycznej przeznaczonej do podawania doustnego (albo do podawania dożylnego); droga podania zależy od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zmiany drogi podania z dożylną na doustną (lub odwrotnie), nie jest konieczna zmiana dawkowania flukonazolu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (flukonazol) lub na inne pochodne azolowe, albo na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Z badań dotyczących interakcji po podaniu wielokrotnym flukonazolu wynika, że przeciwwskazane jest podawanie terfenadyny pacjentom otrzymującym flukonazol w dawkach wielokrotnych, wynoszących 400 mg na dobę lub więcej.

Stosowanie innych leków, które wydłużają odstępn QT w zapisie EKG i są metabolizowane z udziałem cytochromu P450 (izoenzymu CYP3A4), takich jak: cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna oraz erytromycyna, jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Grzybica skóry owłosionej głowy

Badano stosowanie fluokonazolu w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy u dzieci. Nie wykazano wyższej skuteczności niż gryzeofulwiny, a ogólny odsetek wyzdrowień był mniejszy niż 20%. Dlatego syropu Fluconazole Hasco nie należy stosować w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy.

Kryptokokoza

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu kryptokokozy oraz zakażeń o innych lokalizacjach (np. kryptokokoza płuc lub skóry) są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Głębokie grzybice endemiczne

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu innych postaci grzybicy endemicznej, takich jak parakocydiodomikoza, sporotrychoza limfatyczno-skórna i histoplazmoza, są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Kandydoza

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

Nerki

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie flukonazolu wiązało się rzadko z ciężkim toksycznym uszkodzeniem wątroby, w tym ze skutkiem śmiertelnym, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi. W przypadkach hepatotoksycznego działania flukonazolu nie obserwowano jednoznacznego związku z całkowitą dawką dobową leku, długością terapii oraz z pcią ani wiekiem pacjentów. Działanie hepatotoksyczne flukonazolu zwykle ustępowało po zaprzestaniu terapii.

Jeśli w trakcie leczenia flukonazolem wystąpią zaburzenia wyników badań czynności wątroby, należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpi cięższe uszkodzenie tego narządu.

Należy poinformować pacjenta, jakie mogą wystąpić objawy świadczące o silnym działaniu na wątrobę (znaczna astenia, jadłowstręt, przedłużające się nudności, wymioty i żółtaczka). Stosowanie flukonazolu należy niezwłocznie przerwać, a pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, było związane z wydłużeniem odstępn QT w zapisie elektrokardiograficznym. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących flukonazol rzadko notowano wydłużenie odstępn QT i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. Dotyczyło to ciężko chorych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka takimi jak: choroby mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne przyjmowanie leków mogących powodować zaburzenia rytmu serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania flukonazolu u pacjentów, u których występują powyższe czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie innych leków wydłużających odstęp QT oraz metabolizowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Halofantryna

Wykazano, że halofantryna stosowana w zalecanej dawce terapeutycznej wydłuża odstęp QT oraz jest substratem izoenzymu CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania flukonazolu i halofantryny (patrz punkt 4.5).

Reakcje skórne

Podczas leczenia flukonazolem rzadko obserwowano występowanie skórnych reakcji alergicznych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella). Pacjenci z AIDS są bardziej skłonni do ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych. Jeśli u pacjenta z powierzchowną grzybicą, leczonego flukonazolem, wystąpi wysypka, należy przerwać podawanie flukonazolu. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjenta leczonego flukonazolem z powodu inwazyjnego, układowego zakażenia grzybiczego, pacjenta należy uważnie obserwować; w razie wystąpienia zmian pęcherzowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.

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

Nadwrażliwość

Rzadko opisywano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.3).

Cytochrom P450

Flukonazol jest silnym inhibitorem CYP2C9 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Ponadto jest również inhibitorem CYP2C19. Należy kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie flukonazol i leki o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane z udziałem izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Terfenadyna

Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Substancje pomocnicze

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

Produkt leczniczy Fluconazole Hasco zawiera 60,797 mg glikolu propylenowego w 1 mL syropu (łącznie z zawartością glikolu propylenowego z aromatu truskawkowego).

Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków.

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

Przed podaniem leku dziecku w wieku poniżej 5 lat należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, zwłaszcza gdy dziecko przyjmuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol.

Chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa, może on przenikać do płodu i do mleka ludzkiego. Dlatego też podanie glikolu propylenowego pacjentce w ciąży należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie powinny przyjmować tego leku bez zalecenia lekarza. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych badań u takich pacjentek.

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

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

Produkt leczniczy Fluconazole Hasco zawiera 1,808 mg sodu benzoesanu w 1 mL syropu. Zwiększona bilirubinemia występująca w następstwie wypierania z albuminy może zwiększać ryzyko żółtaczk u noworodków, która może rozwinąć się w żółtaczkę jąder podkorowych mózgu (złogi niesprężonej bilirubiny w tkance mózgowej).

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

Produkt leczniczy zawiera 0,356 mg sodu 1 mL syropu co odpowiada 0,018% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest przeciwwskazane

Cyzapryd

Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu i cyzaprydu notowano występowanie zaburzeń kardiologicznych, w tym zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. W kontrolowanym badaniu wykazano, że jednoczesne podawanie 200 mg flukonazolu raz na dobę i 20 mg cyzaprydu cztery razy na dobę powodowało istotne zwiększenie stężenia cyzaprydu w osoczu oraz wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG. Równoczesne podawanie cyzaprydu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Terfenadyna

W związku z występowaniem ciężkich zaburzeń rytmu zależnych od skorygowanego odstępu QTc, u pacjentów przyjmujących jednocześnie azole przeciwgrzybicze i terfenadynę przeprowadzono w tym zakresie badania interakcji. W jednym badaniu dawka 200 mg na dobę flukonazolu nie wpływała na odstęp QTc w zapisie EKG. W innym badaniu z dawkami flukonazolu 400 mg i 800 mg na dobę wykazano, że flukonazol w dawce 400 mg na dobę i większej, znacząco zwiększał w surowicy stężenia przyjmowanej jednocześnie terfenadyny. Przeciwwskazane jest stosowanie terfenadyny z flukonazolem podawanym w dawkach 400 mg lub większych (patrz punkt 4.3). Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę.

Astemizol

Jednoczesne stosowanie flukonazolu z astemizolem może zmniejszać klirens astemizolu. Zwiększenie stężenia astemizolu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG i rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie astemizolu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pimozyd

Jednoczesne stosowanie flukonazolu z pimozydem może hamować metabolizm pimozydu, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG oraz rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Chinidyna

Jednoczesne stosowanie flukonazolu z chinidyną może hamować metabolizm chinidyny, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Stosowanie chinidyny było związane z wydłużeniem odstępu QT w zapisie EKG oraz rzadko z wystąpieniem zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna

Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, *torsade de pointes*), co w konsekwencji może prowadzić do nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem nie jest zalecane

Halofantryna

Flukonazol może zwiększać stężenie halofantryny w osoczu z powodu hamującego działania na CYP3A4. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i halofantryny może zwiększać ryzyko kardiotoxyczości (wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, *torsade de pointes*) oraz ryzyko nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem wiąże się z koniecznością zachowania środków ostrożności oraz modyfikacji dawki

Wpływ innych leków na flukonazol

Ryfampicyna

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i flukonazolu powodowało zmniejszenie AUC flukonazolu o 25% i skrócenie okresu półtrwania ($t_{1/2}$) flukonazolu o 20%. Należy rozważyć możliwość zwiększenia dawki flukonazolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie ryfampicynę.

Badania interakcji wykazały, że doustne stosowanie flukonazolu wraz z pokarmem, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy lub po napromieniowaniu całego ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego, nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wchłanianie flukonazolu.

Wpływ flukonazolu na inne leki

Flukonazol jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450 oraz umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Oprócz zaobserwowanych (udokumentowanych) interakcji wymienionych poniżej, występuje ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu innych leków metabolizowanych przez CYP2C9 i CYP3A4, stosowanych w skojarzeniu z flukonazolem. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania takich leków i dokładnie kontrolować pacjentów. Hamowanie aktywności enzymów przez flukonazol utrzymuje się przez 4 do 5 dni po odstawieniu flukonazolu, ze względu na jego długi okres półtrwania (patrz punkt 4.3).

Alfentanylny

W trakcie jednoczesnego stosowania u zdrowych ochotników flukonazolu (400 mg) oraz alfentanylny podawanego dożylnie (20 µg/kg mc.), AUC₁₀ alfentanylny zwiększało się 2-krotnie, prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Konieczna może być modyfikacja dawki alfentanylny.

Amitryptylina, nortryptylina

Flukonazol nasila działanie amitryptyliny i nortryptyliny. Stężenie 5-nortryptyliny i (lub) S-amitryptyliny można oznaczyć na początku leczenia skojarzonego, a następnie po tygodniu. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkowanie amitryptyliny i nortryptyliny.

Amfoterycyna B

Jednoczesne podawanie flukonazolu i amfoterycyny B zakażonym myszom z prawidłową i osłabioną czynnością układu odpornościowego wykazało następujące wyniki: niewielkie addycyjne działanie przeciwgrzybicze w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *C. albicans*, brak interakcji w przypadku zakażenia wewnątrzczaszkowego przez *Cryptococcus neoformans* oraz antagonizm obu leków w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *A. fumigatus*. Kliniczne znaczenie wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznanne.

Leki przeciwzakrzepowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, podobnie jak w przypadku innych azoli przeciwgrzybiczych, opisywano występowanie krwawień (siniaki, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwiomocz i smoliste stolce) wraz z wydłużeniem się czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących flukonazol i warfarynę. W czasie jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy wydłużył się 2-krotnie, prawdopodobnie z uwagi na hamowanie metabolizmu warfaryny przez izoenzym CYP2C9. U osób przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny i flukonazol należy kontrolować czas protrombinowy. Może być konieczne zmodyfikowanie dawki warfaryny.

Benzodiazepiny (krótko działające), np. midazolam, triazolam

Po podaniu doustnym midazolamu flukonazol zwiększał stężenie midazolamu oraz nasilał wpływ leku na czynności psychomotoryczne. Jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg oraz midazolamu podawanego doustnie w dawce 7,5 mg zwiększało AUC midazolamu oraz wydłużało okres półtrwania odpowiednio 3,7- i 2,2-krotnie. Flukonazol w dawce 200 mg na dobę stosowany jednocześnie z 0,25 mg podawanego doustnie triazolamu zwiększał odpowiednio AUC triazolamu oraz wydłużał okres półtrwania odpowiednio 4,4- oraz 2,3-krotnie. Podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i triazolamu obserwowano nasilone oraz przedłużone działanie triazolamu. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie benzodiazepin i flukonazolu, zaleca się zmniejszenie dawek benzodiazepin oraz właściwe kontrolowanie pacjenta.

Karbamazepina

Flukonazol hamuje metabolizm karbamazepiny. Obserwowano również zwiększenie stężenia karbamazepiny w surowicy o 30%. Może rozwinąć się toksyczność karbamazepiny. Może być konieczne dostosowanie dawkowania karbamazepiny w zależności od wyników pomiaru stężenia i (lub) od działania leku.

Antagoniści wapnia

Niektóre leki z grupy wybiórczych antagonistów wapnia (nifedypina, izradypina, amlodypina, werapamil i felodypina) są metabolizowane przez CYP3A4. Flukonazol może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na działanie antagonistów wapnia. Zaleca się częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych.

Celekoksyb

Podczas jednoczesnego leczenia flukonazolem (200 mg na dobę) i celekoksybem (200 mg) C_{max} i AUC celekoksybu zwiększały się odpowiednio o 68% i 134%. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem konieczne może być zmniejszenie dawki celekoksybu o połowę.

Cyklofosfamid

Jednoczesne leczenie cyklofosfamidem i flukonazolem powoduje zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Jeśli leki te stosuje się jednocześnie, należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zwiększania się stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy.

Fentanyl

Zanotowano jeden przypadek śmiertelny, prawdopodobnie w wyniku interakcji fentanylu z flukonazolem. Ponadto wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol znacząco opóźnia eliminację fentanylu. Zwiększone stężenie fentanylu może prowadzić do wystąpienia depresji oddechowej. Należy ściśle kontrolować pacjenta ze względu na ryzyko związane z wystąpieniem depresji oddechowej. Może być konieczna zmiana dawkowania fentanylu.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się podczas jednoczesnego podawania flukonazolu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA metabolizowanymi z udziałem CYP3A4, takimi jak atorwastatyna i symwastatyna, lub metabolizowanymi z udziałem CYP2C9, takimi jak fluwastatyna. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy miopatii i rabdomiolizy oraz kontrolować aktywność kinazy kreatyniny. Jeśli znacznie zwiększy się aktywność kinazy kreatyniny lub rozpozna się lub podejrzewa miopatię lub rabdomiolizę, należy przerwać stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Produkty immunosupresyjne (np. cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus)

Cyklosporyna

Flukonazol znacząco zwiększa stężenie i AUC cyklosporyny. W czasie jednoczesnego leczenia flukonazolem w dawce 200 mg na dobę oraz cyklosporyną (2,7 mg/kg mc./dobę) obserwowano 1,8-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. Leki te można stosować jednocześnie, zmniejszając dawkę cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

Ewerolimus

Flukonazol może powodować zwiększenie stężenia ewerolimusu w osoczu poprzez hamowanie aktywności izoenzymu CYP3A4, jednak nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *in vivo*.

Syrolimus

Flukonazol zwiększa stężenie syrolimusu w osoczu, przypuszczalnie w wyniku hamowania jego metabolizmu z udziałem CYP3A4 i P-glikoproteiny. Leki te można stosować w skojarzeniu, jeśli dostosuje się dawkowanie syrolimusu w zależności od wartości stężenia i (lub) działania leku.

Takrolimus

Flukonazol może nawet 5-krotnie zwiększać stężenie w surowicy takrolimusu podawanego doustnie z powodu hamowania jego metabolizmu przez CYP3A4 w jelitach. Nie zaobserwowano znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych po dożylnym podaniu takrolimusu. Zwiększanie się stężenia takrolimusu wiązało się z nefrotoksycznością. Dawkowanie doustnie podawanego takrolimusu należy zmniejszyć w zależności od jego stężenia.

Losartan

Flukonazol hamuje metabolizm losartanu do czynnego metabolitu (E-31 74), który głównie warunkuje antagonizm w stosunku do receptora angiotensyny II, występujący podczas leczenia losartanem. U pacjenta należy stale kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Metadon

Flukonazol może zwiększać stężenie metadonu w surowicy. Konieczna może być modyfikacja dawki metadonu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Podczas jednoczesnego podawania flurbiprofenu i flukonazolu wartości C_{max} i AUC flurbiprofenu były większe odpowiednio o 23% i 81% niż podczas podawania wyłącznie flurbiprofenu. Analogicznie, podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i mieszaniny racemicznej ibuprofenu (400 mg) wartości C_{max} i AUC farmakologicznie czynnego izomeru [S-(+)-ibuprofen] były większe odpowiednio o 15% i 82% niż podczas podawania wyłącznie mieszaniny racemicznej ibuprofenu.

Chociaż nie ma specyficznych badań, stwierdzono, że flukonazol może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne metabolizowane z udziałem CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zaleca się często kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane lub objawy toksyczności NLPZ. Konieczna może być modyfikacja dawkowania leków z grupy NLPZ.

Fenytoina

Flukonazol hamuje metabolizm wątrobowy fenytoiny. Jednoczesne, wielokrotne stosowanie 200 mg flukonazolu i 250 mg fenytoiny podawanej dożylnie powoduje zwiększenie AUC₂₄ fenytoiny o odpowiednio 75% oraz C_{min} o 128%. Podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną należy monitorować jej stężenia w surowicy, w celu uniknięcia toksycznego działania fenytoiny.

Prednizon

Zanotowano pojedynczy przypadek leczonego prednizonem pacjenta z przeszczepem wątroby, u którego wystąpiła ostra niewydolność kory nadnerczy po zaprzestaniu 3-miesięcznego leczenia flukonazolem. Odstawienie flukonazolu przypuszczalnie spowodowało nasilenie aktywności CYP3A4, co doprowadziło do zwiększonego metabolizmu prednizonu. U pacjentów długotrwale leczonych flukonazolem należy dokładnie kontrolować, czy po odstawieniu flukonazolu nie występują objawy niewydolności kory nadnerczy.

Ryfabutyna

Flukonazol zwiększa stężenie ryfabutyiny w surowicy, prowadząc do zwiększenia AUC ryfabutyiny nawet o 80%. Zanotowano zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów jednocześnie otrzymujących ryfabutyinę i flukonazol. Podczas leczenia skojarzonego należy brać pod uwagę wystąpienie objawów toksyczności ryfabutyiny.

Sakwinawir

Flukonazol zwiększa AUC sakwinawiru o około 50% i C_{max} o około 55% w wyniku hamowania metabolizmu wątrobowego sakwinawiru przez CYP3A4 oraz hamowania P-glikoproteiny. Interakcje z sakwinawirem i rytonawirem nie były badane i mogą być bardziej nasilone. Konieczna może być modyfikacja dawkowania sakwinawiru.

Pochodne sulfonilomocznika

U zdrowych ochotników flukonazol wydłuża okresy półtrwania w surowicy podawanych doustnie pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.

Teofilina

W kontrolowanym placebo badaniu interakcji przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni powodowało zmniejszenie średniego klirensu osoczowego teofiliny o 18%. Pacjentów, którzy jednocześnie z flukonazolem otrzymują duże dawki teofiliny lub u których z różnych powodów występuje zwiększone ryzyko toksyczności teofiliny, należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności teofiliny. Jeśli wystąpią takie objawy, leczenie należy odpowiednio zmodyfikować.

Alkaloidy barwinka

Mimo braku badań przypuszcza się, że flukonazol może zwiększać w osoczu stężenia alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) i prowadzić do neurotoksyczności, prawdopodobnie w wyniku hamującego działania na CYP3A4.

Witamina A

Donoszono o pojedynczym przypadku, w którym u jednego pacjenta otrzymującego leczenie złożone kwasem all-trans-retinowym (kwasowa postać witaminy A) i flukonazolem, wystąpiły działania niepożądane dotyczące OUN, w postaci guzów rzekomych mózgu, które ustępowały po odstawieniu flukonazolu. Powyższe skojarzenie leków może być stosowane, jednak należy brać pod uwagę możliwość występowania działań niepożądanych dotyczących OUN.

Worykonazol

Inhibitor izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie doustnie worykonazolu (400 mg co 12 godzin przez 1 dobę, następnie 200 mg co 12 godzin przez 2,5 doby) oraz flukonazolu (400 mg w pierwszym dniu, następnie 200 mg co 24 godziny przez 4 doby) u 8 zdrowych mężczyzn powodowało wzrost C_{max} oraz AUC_{τ} worykonazolu o średnio 57% (90% CI: 20%, 107%) oraz 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono dawki ani częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, umożliwiających zmniejszenie powyższego działania. Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany kolejno po flukonazolu.

Zydowudyna

Flukonazol zwiększa C_{max} i AUC zydowudyny odpowiednio o 84% i 74%, z powodu zmniejszonego o około 45% klirensu zydowudyny podawanej doustnie. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem okres półtrwania zydowudyny również wydłużał się o około 128%. Należy obserwować pacjentów stosujących oba leki jednocześnie w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z podawaniem zydowudyny. Należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki zydowudyny.

Azytromycyna

Podczas otwartego, randomizowanego, potrójnie skrzyżowanego badania z udziałem 18 zdrowych ochotników oceniano wpływ azytromycyny, podanej doustnie w pojedynczej dawce 1200 mg, na farmakokinetykę pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu, a także wpływ flukonazolu na farmakokinetykę azytromycyny. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy flukonazolem i azytromycyną.

Doustne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne dotyczące stosowania wielokrotnych dawek flukonazolu jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Po zastosowaniu flukonazolu w dawce

50 mg nie obserwowano wpływu na stężenie żadnego z hormonów, jednak dawka 200 mg na dobę zwiększała AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Tak więc stosowanie flukonazolu w tych dawkach wydaje się nie mieć wpływu na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane uzyskane od kilku tysięcy kobiet w ciąży leczonych flukonazolem w skumulowanej dawce ≤ 150 mg, podawanym w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują zwiększonego ogólnego ryzyka wad rozwojowych płodu. W jednym dużym, obserwacyjnym badaniu kohortowym narażenie na flukonazol podawany doustnie w pierwszym trymestrze ciąży wiązało się z niewielkim zwiększeniem ryzyka wad rozwojowych układu mięśniowo-szkieletowego, odpowiadające około 1 dodatkowemu przypadkowi na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi wynoszącymi ≤ 450 mg w porównaniu z kobietami leczonymi azolami stosowanymi miejscowo i około 4 dodatkowym przypadkom na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi większymi niż 450 mg. Skorygowane ryzyko względne wyniosło 1,29 (95% CI: od 1,05 do 1,58) w przypadku flukonazolu podawanego doustnie w dawce 150 mg i 1,98 (95% CI: od 1,23 do 3,17) w przypadku dawek flukonazolu większych niż 450 mg.

Opisywano przypadki występowania licznych wad wrodzonych (w tym krótka głowa, dysplazja uszu, duże ciemiączko przednie, skrzywienie kości udowej oraz kościorost kości promieniowej z kością ramienną) u dzieci, których matki były leczone z powodu kokcydioidomikozы dużymi dawkami flukonazolu (od 400 do 800 mg/dobę) przez trzy miesiące lub dłużej. Zależność pomiędzy podawaniem flukonazolu a występowaniem tych wad nie jest znana.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3).

Flukonazolu w standardowych dawkach i krótkotrwale nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Flukonazolu w dużych dawkach, zwłaszcza długotrwale, nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu.

Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka ludzkiego osiągając stężenia niższe niż w surowicy. Karmienie piersią można kontynuować po podaniu standardowej pojedynczej dawki wynoszącej 200 mg lub mniej. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu ani po zastosowaniu dużej dawki.

Płodność

Flukonazol nie miał wpływu na płodność samic ani samców szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu flukonazolu na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn.

Pacjenta należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania produktu Fluconazole Hasco (patrz punkt 4.8) i doradzić, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn, jeśli wystąpi u niego którykolwiek z tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($>1/10$) są ból głowy, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie we krwi aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i fosfatazy alkalicznej oraz wysypka.

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

Podczas stosowania flukonazolu obserwowano i raportowano przedstawione niżej działania niepożądane z następującą częstotliwością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			anafilaksja	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie łaknienia	hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia	
Zaburzenia psychiczne		bezsenność, senność		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia odczuwania smaku	drżenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia obwodowego		
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności	zaparcia, niestrawność, wzdęcia, uczucie suchości w jamie ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności: aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), aminotransferazy asparaginianowej (patrz punkt 4.4), fosfatazy alkalicznej we krwi (patrz punkt 4.4)	cholestaza (patrz punkt 4.4), żółtaczka (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.4)	niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), martwica komórek wątrobowych (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4), uszkodzenie komórek wątroby (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (patrz punkt 4.4)	wysypka polekowa (patrz punkt 4.4), pokrzywka (patrz	toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella] (patrz punkt 4.4), zespół Stevensa-Johnsona	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami

		punkt 4.4), świąd, zwiększona potliwość	(patrz punkt 4.4), ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz punkt 4.4), złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczyń ruchomych, obrzęk twarzy, łysienie	ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśni		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, złe samopoczucie, astenia, gorączka		

Dzieci i młodzież

Profil i częstość występowania działań niepożądanych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych obserwowanych podczas badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, z wyjątkiem stosowania w leczeniu kandydozy narządów płciowych, są porównywalne do obserwowanych u dorosłych.

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

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu, w których zgłaszano jednocześnie omamy i zachowania paranoidalne.

W razie przedawkowania flukonazolu zaleca się leczenie objawowe (leczenie podtrzymujące czynności życiowe, płukanie żołądka, jeśli konieczne) i forsowaną diurezę.

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem; wymuszona diureza zwiększa prawdopodobnie stopień eliminacji leku. Trzygodzinny zabieg hemodializy zmniejsza stężenie leku w surowicy o 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Flukonazol, należy do do grupy przeciwgrzybiczych triazoli. Jego działanie polega głównie na zahamowaniu zależnej od cytochromu P-450 demetylacji 14 alfa-lanosterolu, stanowiącego istotne ogniwo biosyntezy ergosterolu grzyba. Nagromadzenie 14 alfa-metylosteroli koreluje z następującą potem w błonie komórkowej grzybów utratą ergosterolu i może warunkować działanie przeciwgrzybicze flukonazolu.

Wykazano, że flukonazol jest znacznie bardziej wybiórczy względem cytochromów P450 w komórkach grzybów niż cytochromów P450 w układach enzymatycznych komórek ssaków. Flukonazol w dawce 50 mg/dobę, podawany przez 28 dni, nie miał wpływu na stężenia testosteronu w osoczu u mężczyzn ani steroidów u kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol w dawce od 200 do 400 mg/dobę nie ma klinicznie istotnego wpływu na stężenie endogennych steroidów ani na odpowiedź hormonalną po stymulacji ACTH u zdrowych ochotników płci męskiej. Badania interakcji z fenazonem wskazują, że podanie dawki pojedynczej lub wielokrotnych dawek 50 mg flukonazolu nie wpływa na jego metabolizm.

Wrażliwość *in vitro*

In vitro flukonazol wykazuje działanie przeciwgrzybicze na najbardziej powszechne klinicznie szczepy *Candida spp.* (w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Szczepy *C. glabrata* wykazuje zmniejszoną wrażliwość na działanie flukonazolu, natomiast *C. krusei* i *C. auris* są odporne na flukonazol. Flukonazol działa również przeciwgrzybiczo *in vitro* na *Cryptococcus neoformans* i *Cr. gattii*, a także na endemiczne pleśni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Podczas badań na zwierzętach wykazano korelację pomiędzy wartością MIC a skutecznością przeciwko grzybicom wywołanym w warunkach eksperymentalnych przez *Candida spp.* W badaniach klinicznych wykazywano zależność liniową wynoszącą prawie 1:1 pomiędzy AUC a dawką flukonazolu. Stwierdzono również bezpośrednią, nieokreśloną zależność pomiędzy AUC a dawką oraz korzystną odpowiedź kliniczną w kandydozie jamy ustnej oraz do pewnego stopnia w kandydemii. Podobnie wyzdrowienie jest mniej prawdopodobne w przypadku zakażeń wywołanych przez szczepy o dużym MIC flukonazolu.

Mechanizmy oporności

Candida spp. wykształcił szereg mechanizmów oporności na azole przeciwgrzybicze. Szczepy grzybów, które wykształciły jeden lub więcej z tych mechanizmów oporności, charakteryzują się dużym minimalnym stężeniem hamującym (MIC) flukonazolu, co ma wpływ na skuteczność *in vivo* oraz skuteczność kliniczną.

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

Stężenia graniczne (zgodnie z EUCAST)

Na podstawie danych pochodzących z analizy danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD), wrażliwości *in vitro* oraz danych dotyczących klinicznej odpowiedzi, EUCAST - AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) określił stężenia graniczne flukonazolu dla szczepów *Candida* [EUCAST Fluconazole national document (2007)-version 2]. Stężenia graniczne podzielono w sposób niespecyficzny dla poszczególnych szczepów, podział określono głównie na podstawie danych PK/PD oraz niezależnie od rozkładu MIC, uwzględniono również stężenia graniczne dla szczepów powodujących najczęstsze zakażenia grzybicze. Te stężenia graniczne podano w poniższej tabeli:

Lek przeciwgrzybiczy	Stężenia graniczne związane z gatunkiem (S</R>)					Stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem ^A S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Wrażliwe, R = Oporne

A = Stężenia graniczne niespecyficzne dla określonych szczepów, określone głównie na podstawie PK/PD oraz niezależnie od rozkładu MIC. Stosowane są wyłącznie dla organizmów, dla których nie ustalono specyficznych stężeń granicznych MIC.

-- = Nie zaleca się przeprowadzania testów wrażliwości, ponieważ szczep nie jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

IE = Brak wystarczających danych potwierdzających, że szczep jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu są podobne po podaniu dożylnym i doustnym.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenia w osoczu (i ogólna biodostępność) osiągają 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Jednoczesne spożycie pokarmu nie zaburza wchłaniania leku. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu na czczo występuje pomiędzy 0,5 a 1,5 godziny od przyjęcia dawki leku. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki leku. Po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej stężenie odpowiadające 90% stężenia stanu stacjonarnego osiągnię jest po 4–5 dniach. Podanie dawki nasycającej (w ciągu 1 doby), stanowiącej podwójną dawkę dobową, umożliwia osiągnięcie 90% stężenia stanu stacjonarnego w osoczu drugiego dnia.

Dystrybucja

Wartość pozornej objętości dystrybucji flukonazolu jest równa w przybliżeniu całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami jest małe (11-12%).

Flukonazol dobrze przenika do wszystkich płynów organizmu. Stężenia flukonazolu w ślinie i w płwocinie są podobne do stężeń w osoczu. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stężenia flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym sięgają około 80% stężenia w osoczu.

Duże stężenia flukonazolu w skórze, przekraczające stężenia w surowicy, są osiągnię w warstwie rogowej, naskórku i skórze właściwej oraz gruczołach potowych. Flukonazol kumuluje się w warstwie rogowej. Podczas stosowania dawki 50 mg na dobę, stężenia flukonazolu po 12 dniach terapii wynosiły 73 µg/g, natomiast 7 dni po odstawieniu produktu 5,8 µg/g. Podczas stosowania dawki 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej 7. dnia wynosiło 23,4 µg/g, natomiast w 7 dni po drugiej dawce leku wynosiło nadal 7,1 µg/g.

Stężenie flukonazolu w paznokciach po czterech miesiącach podawania dawki 150 mg raz na tydzień wynosiło 4,05 µg/g w zdrowych i 1,8 µg/g w chorych paznokciach; flukonazol można było wykryć w próbkach paznokci jeszcze po 6 miesiącach od zakończenia terapii.

Metabolizm

Flukonazol jest metabolizowany jedynie w niewielkim stopniu. Po podaniu dawki znakowanej radioaktywnie substancji wykazano, że jedynie 11% flukonazolu wydalane jest z moczem w postaci zmienionej. Flukonazol jest wybiórczym inhibitorem izoenzymów CYP2C9 oraz CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19.

Wydalenie

Okres półtrwania flukonazolu w osoczu wynosi około 30 godzin. Flukonazol jest wydalany głównie przez nerki, około 80% przyjętej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Nie ma dowodów na występowanie metabolitów we krwi krążącej.

Długi okres półtrwania leku w fazie eliminacji z osocza uzasadnia stosowanie pojedynczej dawki w kandydozie pochwy oraz podawanie jednej dawki leku na dobę lub na tydzień w innych wskazaniach.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <20 mL/min) okres półtrwania wydłuża się z 30 do 98 godzin. Konsekwentnie należy zmniejszyć dawkowanie. Flukonazol można usunąć za pomocą hemodializy lub w mniejszym stopniu podczas dializy otrzewnowej. W trakcie 3 godzinnej sesji hemodializy około 50% flukonazolu ulega usunięciu z krwi.

Farmakokinetyka u dzieci

Dane farmakokinetyczne uzyskano z 5 badań, w których uczestniczyło 113 dzieci (2 badania z pojedynczą dawką, 2 badania z dawkami wielokrotnymi, jedno badanie dotyczące wcześniaków). Dane z jednego z prowadzonych badań nie były interpretowane z powodu zmiany postaci leku w trakcie tego badania. Dodatkowe dane uzyskano z badania obejmującego pacjentów, u których lek stosowano ze względów humanitarnych (ang. compassionate use study).

Po podaniu flukonazolu w dawce 2–8 mg/kg mc. u dzieci (w wieku od 9 miesięcy do 15 lat) obserwowano pole pod krzywą (AUC) około 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, podczas podawania w dawkach jednostkowych 1 mg/kg mc. Średni okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza mieścił się w granicach od 15 do 18 godzin; objętość dystrybucji po wielokrotnym podawaniu wynosiła w przybliżeniu 880 mL/kg mc. Dłuższy okres półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji – około 24 godzin – obserwowano po podaniu pojedynczej dawki. Porównywalne wartości okresu półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki 3 mg/kg mc. *in vivo* obserwowano u dzieci w wieku od 11 dni do 11 miesięcy. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 mL/kg mc.

Doświadczenie dotyczące stosowania flukonazolu u noworodków ogranicza się do wyników badań farmakokinetycznych u wcześniaków. Średni wiek pacjentów (12 wcześniaków urodzonych średnio po ok. 28 tygodniach ciąży) w chwili podania pierwszej dawki wynosił 24 godziny (zakres 9–36 godzin), a średnia urodzeniowa masa ciała – 0,9 kg (zakres 0,75–1,1 kg). Badanie ukończyło siedmiu pacjentów; maksymalna łączna dawka flukonazolu obejmowała pięć infuzji dożylnych po 6 mg/kg mc., podawanych co 72 godziny. Średni okres półtrwania wynosił 74 godziny (zakres 44–185) w dniu 1. i z czasem zmniejszał się do 53 godzin (zakres 30–131) w dniu 7. i 47 godzin (zakres 27–68) w dniu 13. Pole pod krzywą wynosiło 271 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (zakres 173–385) w dniu 1., zwiększało się średnio do 490 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (zakres 292–734) w dniu 7. i zmniejszało ponownie do 360 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (zakres 167–566) w dniu 13. Objętość dystrybucji wynosiła 1183 mL/kg (zakres 1070–1470) w dniu 1. i z czasem zwiększała się średnio do 1184 mL/kg (zakres 510–2130) w dniu 7. i do 1328 mL/kg (zakres 1040–1680) w dniu 13.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 22 osób w wieku 65 lat i starszych, otrzymujących pojedynczą dawkę 50 mg flukonazolu doustnie. Dziesięciu z tych pacjentów otrzymywało jednocześnie leki moczopędne. Stężenie C_{max} wyniosło 1,54 $\mu\text{g}/\text{mL}$ po upływie 1,3 godziny od podania dawki. Średnie wartości AUC wyniosło $76,4\pm 20,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, a średni okres półtrwania 46,2 godziny. Te parametry farmakokinetyczne są większe od analogicznych wartości u młodych ochotników płci męskiej. Jednoczesne podawanie diuretyków nie zmieniało istotnie wartości AUC ani C_{max} . Dodatkowo u osób w podeszłym wieku obserwowano mniejsze niż u młodych wartości klirensu kreatyniny (74 mL/min), odsetka leku wydalanego wraz z moczem w postaci niezmienionej (0–24 h, 22%) oraz klirensu flukonazolu (0,124 mL/min/kg mc.). Tak więc zmiany farmakokinetyki flukonazolu u osób w podeszłym wieku wynikają prawdopodobnie z osłabionej czynności nerek, charakterystycznej dla tej grupy pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wpływ zaobserwowany w trakcie badań nieklinicznych ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego, ponieważ wystąpił po dawkach, po których narażenie jest znacząco wyższe niż występujące u ludzi.

Rakotwórczość

Flukonazol nie wykazywał potencjału rakotwórczego u myszy i szczurów, które otrzymywały przez okres 24 miesięcy doustne dawki 2,5, 5 lub 10 mg/kg mc./dobę (około 2–7-krotnie więcej niż dawka zalecana u ludzi). U samców szczurów otrzymujących 5 lub 10 mg/kg mc./dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Flukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano doustnie dawki 5, 10 lub 20 mg/kg mc. na dobę lub pozajelitowo dawki 5, 25 lub 75 mg/kg mc.

Nie stwierdzono działania na płód po zastosowaniu w dawce 5 lub 10 mg/kg mc.; w przypadku dawek 25 oraz 50 mg/kg mc. i większych stwierdzono więcej rodzajów zmian anatomicznych u płodów (dodatkowe żebra, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego) oraz opóźnienie kostnienia. Po zastosowaniu dawek w zakresie od 80 mg/kg mc. do 320 mg/kg mc. zwiększyła się śmiertelność zarodków szczurzych, zaś wady płodu obejmowały falistość żeber, rozszczep podniebienia i nieprawidłowe kostnienie twarzoczaszki.

Rozpoczęcie porodu było nieco opóźnione po doustnym zastosowaniu dawki 20 mg/kg mc., zaś u niektórych matek po zastosowaniu dożylnym dawki 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. stwierdzono przedłużony poród. Zaburzenia porodu, występujące po podaniu dawek w tym zakresie, powodowały niewielkie zwiększenie liczby płodów martwych oraz zmniejszenie przeżywalności noworodków. Ten wpływ na poród jest zgodny z zależnymi od gatunku właściwościami zmniejszania stężenia estrogenów przez duże dawki flukonazolu. Takich zmian hormonalnych nie stwierdzano u kobiet leczonych flukonazolem (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Maltitol ciekły
Glikol propylenowy (E 1520),
Sodu benzoesan (E 211)
Kwas cytrynowy jednowodny
Sacharyna sodowa
Aromat truskawkowy AR0012/F (zawiera glikol propylenowy i etanol)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.
Nie stwierdzono niezgodności fizycznych ani chemicznych.

6.3 Okres ważności

3 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego typu III zamknięta zakrętką aluminiową z wkładką uszczelniającą ze spienionego PE oraz z zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku. Do opakowania dołączona jest miarka z PP oraz łyżeczka miarowa z PP. Butelka zawiera 150 mL syropu.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.
ul. Żmigrodzka 242 E
51-131 Wrocław
Tel. + 48 (71) 352 95 22
Faks +48 (71) 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23200

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 maja 2016 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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