

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fluconazole Vitabalans 150 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje fluconazolium 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílá konvexní tableta ve tvaru tobolky s půlicí rýhou na jedné straně. Rozměry: šířka 7,5 mm, délka 18 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fluconazole Vitabalans je indikován u následujících mykotických infekcí (viz bod 5.1).

Fluconazole Vitabalans je indikován u dospělých k léčbě:

- Kryptokokové meningitidy (viz bod 4.4).
- Kokcidioidomykózy (viz bod 4.4).
- Invazivní kandidózy.
- Slizniční kandidózy, včetně orofaryngeální, jícnové kandidózy, kandidurie a chronické mukokutánní kandidózy.
- Chronické orální atrofické kandidózy (záněty vzniklé pod umělým chrupem), pokud dentální hygiena nebo topická léčba není dostatečná.
- Vaginální kandidózy akutní či rekurentní; pokud lokální léčba není vhodná.
- Kandidové balanitidy, pokud lokální léčba není vhodná.
- Dermatomykózy včetně *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, a kožních kandidových infekcí, je-li indikována systémová léčba.
- *Tinea unguium* (onychomykóza), pokud jiné látky nejsou považovány za vhodné.

Fluconazole Vitabalans je indikován u dospělých k profylaxi:

- Relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem rekurence.
- Relapsu orofaryngeální nebo jícnové kandidózy u pacientů nakažených HIV, u kterých je vysoké riziko relapsu.
- Ke snížení výskytu rekurentní vaginální kandidózy (4 nebo více epizod ročně).
- Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s prolongovanou neutropenií (jako jsou pacienti s hematologickými malignitami podstupující chemoterapii nebo pacienti po transplantaci krvetvorných kmenových buněk (viz bod 5.1)).

Fluconazole Vitabalans je indikován u novorozenců, kojenců, batolat, dětí a dospívajících ve věku od 0 do 17 let:

Fluconazole Vitabalans se užívá k léčbě slizniční kandidózy (orofaryngeální, jícnové), invazivní kandidózy, kryptokokové meningitidy a k profylaxi kandidových infekcí u imunokompromitovaných pacientů.

Fluconazole Vitabalans se může užívat jako udržovací léčba k prevenci relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem recurence (viz bod 4.4).

Léčbu je možné zahájit ještě před obdržáním výsledků kultivačního nebo jiného laboratorního vyšetření, ale jakmile jsou výsledky těchto vyšetření dostupné, je třeba podle nich antiinfekční léčbu upravit.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antimykotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka má být volena podle druhu a závažnosti mykotické infekce. Pokud charakter infekce vyžaduje opakované podání, pak musí léčba pokračovat až do vymizení klinických a laboratorních známek aktivity onemocnění. Při předčasném ukončení léčby může dojít k recurenci infekce.

Dospělí

Indikace	Dávkování	Trvání léčby	
Kryptokokóza	- Léčba kryptokokové meningitidy.	Nasycovací dávka: 400 mg v den 1. Následná dávka: 200 mg až 400 mg jednou denně.	Obvykle činí alespoň 6 - 8 týdnů. U život ohrožujících infekcí může být denní dávka zvýšena na 800 mg
	- Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem recurence.	200 mg jednou denně	Po dobu neurčitou v denní dávce 200 mg.
Kokcidioidomykóza	200 mg až 400 mg jednou denně	11 měsíců až 24 měsíců nebo déle v závislosti na pacientovi. U některých infekcí zejména u meningeálního onemocnění může být zvažována dávka 800 mg denně	
Invazivní kandidóza	Nasycovací dávka: 800 mg v den 1. Následná dávka: 400 mg jednou denně	Obecně doporučované trvání léčby kandidemie je 2 týdny po první negativní hemokultuře a vymizení známek a příznaků odpovídajících kandidemii.	
Léčba slizniční kandidózy	- Orofaryngeální kandidóza	Nasycovací dávka: 200 mg – 400 mg v den 1. Následná dávka: 100 mg až 200 mg jednou denně	7 až 21 dní (až do remise orofaryngeální kandidózy). Delší doba může být použita u pacientů s těžkým postižením imunity.
	- Kandidóza jícnu	Nasycovací dávka: 200 mg – 400 mg v den 1. Následná dávka: 100 mg až 200 mg jednou denně	14 až 30 dní (až do remise kandidózy jícnu). Delší doba může být použita u pacientů s těžkým postižením imunity.
	- Kandidurie	200 mg až 400 mg jednou denně	7 až 21 dní. Delší doba může být použita u pacientů s těžkým postižením imunity.
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg jednou denně	14 dní
	- Chronická mukokutánní kandidóza	50 mg až 100 mg jednou denně	Až 28 dní. Delší doba závisí na závažnosti infekce nebo na stavu imunity.
Prevence relapsu slizniční kandidózy u HIV pozitivních pacientů s vysokým	- Orofaryngeální kandidóza	100 mg až 200 mg jednou denně nebo 200 mg třikrát týdně.	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickým potlačením imunity
	- Kandidóza jícnu	100 mg až 200 mg	Po dobu neurčitou u pacientů

rizikem relapsu		jednou denně nebo 200 mg třikrát týdně.	s chronickým potlačením imunity.
Kandidóza genitálu	- Akutní vaginální kandidóza - Kandidová balanitida	150 mg	Jednorázová dávka
	- Léčba a profylaxe rekurentní vaginální kandidózy (4 nebo více epizod ročně).	150 mg každý třetí den v celkovém množství 3 dávky (den 1, 4, a 7) následovaná udržovací dávkou 150 mg jednou týdně.	Udržovací dávka: 6 měsíců.
Dermatomykóza	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - kandidové infekce	150 mg jednou týdně nebo 50 mg jednou denně	2 až 4 týdny, <i>tinea pedis</i> může vyžadovat délku léčby až 6 týdnů.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg až 400 mg jednou týdně	1 až 3 týdny
		50 mg jednou denně	2 až 4 týdny
	- <i>tinea unguium</i> (onychomykóza)	150 mg jednou týdně	Léčba má pokračovat až do té doby, než je nehet poškozený infekcí nahrazen (narůstá neinfikovaný nehet). Opětovný růst nehtů na rukou a nohou obvykle trvá 3 až 6 měsíců, respektive 6 až 12 měsíců. Růst nehtů je ale velmi individuální a záleží i na věku pacienta. I po úspěšné léčbě dlouhodobé chronické infekce nehtu může někdy přetrvávat jeho deformace.
Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s prolongovanou neutropenií		200 mg až 400 mg jednou denně	Léčba má být zahájena několik dnů před očekávaným nástupem neutropenie a v terapii se má pokračovat ještě dalších 7 dní po odeznění neutropenie poté, co počet neutrofilů přesáhne 1000/mm ³ .

Zvláštní populace

Starší pacienti

Dávkování má být upraveno na základě renální funkce (viz „*Porucha funkce ledvin*“).

Porucha funkce ledvin

Fluconazole Vitabalans je vylučován převážně močí jako nezměněná léčivá látka. Dávku při jednorázové léčbě není třeba upravovat. Pacientům (včetně pediatrické populace) s poruchou funkce ledvin léčeným opakovanými dávkami podáváme iniciální dávku 50 – 400 mg flukonazolu na základě doporučené denní dávky pro indikaci. Po podání iniciální nasycovací dávky má být následná denní dávka (v závislosti na indikaci) upravena podle následující tabulky:

Clearance kreatininu (ml/min)	Procento doporučené dávky
> 50	100 %
≤ 50 (bez hemodialýzy)	50 %
Hemodialýza	100 % po každé hemodialýze

Pacienti na pravidelné hemodialýze mají dostat 100 % doporučené dávky po každé hemodialýze, ve dnech bez dialýzy mají pacienti dostat dávku sníženou podle jejich clearance kreatininu.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici pouze omezené údaje, má být flukonazol pacientům s poruchou funkce jater podáván s opatrností (viz body 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Maximální dávka 400 mg denně nemá být u pediatrické populace překročena.

Trvání léčby tak jako u obdobných infekcí u dospělých závisí na klinické a mykologické odezvě. Fluconazole Vitabalans se podává v jedné denní dávce každý den.

Pediatrickí pacienti s poruchou funkce ledvin viz dávkování v části „*Porucha funkce ledvin*“. Farmakokinetika flukonazolu nebyla u pediatrické populace s poruchou funkce ledvin studována (pro „*Donošené novorozence*“, u kterých je častá primárně nezralá funkce ledvin, viz níže).

Kojenci, batolata a děti (ve věku od 28 dní do 11 let):

Indikace	Dávkování	Doporučení
- Slizniční kandidóza	Iniciální dávka: 6 mg/kg. Následná dávka: 3 mg/kg jednou denně.	První den léčby může být podána iniciální dávka, aby se rychleji dosáhlo hladiny v ustáleném stavu
- Invazivní kandidóza - Kryptokoková meningitida	Dávka: 6 až 12 mg/kg jednou denně	V závislosti na celkové závažnosti onemocnění
- Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence	Dávka: 6 mg/kg jednou denně	V závislosti na celkové závažnosti onemocnění
- Profylaxe kandidové infekce u imunokompromitovaných pacientů	Dávka: 3 až 12 mg/kg jednou denně	V závislosti na rozsahu a délce trvání indukované neutropenie (viz Dávkování u dospělých).

Dospívající (ve věku od 12 do 17 let):

V závislosti na tělesné hmotnosti a pohlavním vývoji musí předepisující lékař zhodnotit, jaké dávkování (dospělí nebo děti) je nejvhodnější. Klinické údaje naznačují, že děti mají vyšší clearance flukonazolu, než bylo pozorováno u dospělých. Dávka 100, 200 a 400 mg u dospělých koresponduje s dávkou 3, 6 a 12 mg/kg u dětí k získání srovnatelné systémové expozice.

Bezpečnost a účinnost v indikaci kandidóza genitálu nebyla u pediatrické populace stanovena. Současná dostupná data o bezpečnosti pro jiné pediatrické indikace jsou popsána v bodě 4.8. Je-li u dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) léčba kandidózy genitálu nezbytná, dávkování má být stejné jako u dospělých.

Donošení novorozenci (ve věku od 0 do 27 dní)

U novorozenců probíhá vylučování flukonazolu pomalu. Farmakokinetické údaje podporující toto dávkování u novorozenců jsou omezené (viz bod 5.2).

Věková skupina	Dávkování	Doporučení
Donošení novorozenci (0 až 14 dní)	Stejná dávka v mg/kg jako pro kojence, batolata a děti se má podávat každých 72 hodin.	Maximální dávka 12 mg/kg každých 72 hodin nemá být překročena.
Donošení novorozenci (od 15 do 27 dní)	Stejná dávka v mg/kg jako pro kojence, batolata a děti se má podávat každých 48 hodin.	Maximální dávka 12 mg/kg každých 48 hodin nemá být překročena.

Způsob podání

Perorální podání

Flukonazol lze podávat buď perorálně nebo intravenózní infuzí, cesta podání závisí na klinickém stavu pacienta. Při převodu z intravenózní na perorální formu podání nebo obráceně není nutné měnit denní dávku.

Dostupná síla tablet není vhodná pro léčbu dětí neschopných polykat tablety nebo pro podávání dávek nižších než 75 mg. Ve všech výše uvedených případech má být použita nejvhodnější léková forma. Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu podle věku, tělesné hmotnosti a dávky. Ne všech doporučených dávek lze dosáhnout přípravkem Fluconazole Vitabalans. Má být zkontrolována dostupnost jiných přípravků obsahujících různá množství flukonazolu.

Tablety se užívají nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na příbuzné azoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Na základě výsledků studie interakcí s opakovanou dávkou je u pacientů, kteří užívají opakované dávky přípravku Fluconazole Vitabalans 400 mg/den a vyšší, kontraindikováno souběžné užívání terfenadinu. Souběžné podání jiných léčivých přípravků se známým účinkem na prodloužení QT intervalu, které jsou metabolizovány cytochromem P450 (CYP) 3A4, jako např. cisapridu, astemizolu, pimozidu, chinidinu a erythromycinu je u pacientů užívajících flukonazol kontraindikováno (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tinea capitis

Flukonazol byl studován pro léčbu *tinea capitis* u dětí. Ukázalo se, že není lepší než griseofulvin, celková míra klinické úspěšnosti byla méně než 20 %. Z toho důvodu se přípravek Fluconazole Vitabalans nemá užívat k léčbě *tinea capitis*.

Kryptokokóza

Průkaz účinnosti flukonazolu v léčbě dalších forem kryptokokózy (např. plicní, kožní) je omezený, což zamezuje doporučení dávkování.

Hluboké endemické mykózy

Průkaz účinnosti flukonazolu v léčbě dalších forem endemické mykózy, jako jsou parakocidioidomykóza, lymfokutánní sporotrichóza a histoplazmóza jsou omezené, což zamezuje doporučení dávkování.

Renální systém

Pacientům s poruchou funkce ledvin má být přípravek Fluconazole Vitabalans podáván s opatrností (viz bod 4.2).

Adrenální insuficience

Je známo, že ketokonazol způsobuje adrenální insuficienci, a to by mohlo, třebaže je to pozorováno vzácně, platit také pro flukonazol. Adrenální insuficience vztahující se k souběžné léčbě prednisonem, viz bod 4.5

Účinek flukonazolu na ostatní léčivé přípravky.

Hepatobiliární systém

Pacientům s poruchou funkce jater má být Fluconazole Vitabalans podáván s opatrností.

Fluconazole Vitabalans je spojován se vzácnými případy závažného toxického poškození jater včetně případů s fatálním zakončením, a to především u pacientů se závažným primárním onemocněním. V případech hepatotoxicity související s flukonazolem nebyla nalezena závislost na velikosti denní dávky, délce terapie, pohlaví nebo věku pacienta. Flukonazolem navozená hepatotoxicita byla po vysazení léčby obvykle reverzibilní.

Pacienti, u kterých se objeví během léčby flukonazolem abnormální hodnoty jaterních testů, musí být

pečlivě sledování z důvodu možného rozvoje závažnějšího jaterního poškození.

Pacient má být informován o průvodních příznacích závažného účinku na játra (závažná astenie, anorexie, přetrvávající nauzea, zvracení a žloutenka). Léčbu flukonazolem je nutné okamžitě přerušit a pacient má kontaktovat lékaře.

Kardiovaskulární systém

Některé azoly, včetně flukonazolu, bývají spojovány s prodloužením QT intervalu na elektrokardiogramu. Flukonazol způsobuje prodloužení QT intervalu inhibicí rychlé složky draslíkového kanálu (I_{kr}). Prodloužení QT intervalu způsobené jinými léčivými přípravky (např. amiodaronem) může být zesíleno prostřednictvím inhibice cytochromu P450 (CYP) 3A4. Během sledování po uvedení na trh se u pacientů užívajících flukonazol objevily velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu a torsades de pointes. Tato hlášení zahrnovala vážně nemocné pacienty s četnými vzájemně působícími zavádějícími rizikovými faktory, jako je srdeční choroba organického původu, elektrolytové abnormality a současně užívané léky, které mohou přispívat ke vzniku abnormalit. Pacienti s hypokalemií a pokročilým srdečním selháním mají zvýšené riziko výskytu život ohrožujících komorových arytmií a torsades de pointes.

Pacientům s potenciálně proarytmickými stavy má být Fluconazole Vitabalans podáván s opatrností.

Souběžné podávání s dalšími léčivými přípravky, které prodlužují QT interval a jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5).

Halofantrin

Halofantrin je substrátem CYP3A4 a je spojován s prodloužením QTc intervalu při doporučených terapeutických dávkách. Souběžné podání flukonazolu a halofantrinu se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

Dermatologické reakce

Vzácně se během léčby flukonazolem mohou objevit exfoliativní kožní reakce, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). K závažným kožním reakcím na mnohé léčivé přípravky jsou náchylnější pacienti s AIDS. Pokud se u pacientů s povrchní kožní mykózou objeví vyrážka, jejíž příčinou může být flukonazol, má být terapie tímto přípravkem přerušena. Jestliže se u pacientů s invazivní/systémovou mykózou objeví vyrážka, je třeba je pečlivě sledovat a terapii flukonazolem přerušit, pokud se objeví bulózní léze nebo erythema multiforme.

Hypersensitivita

Vzácně byly hlášeny případy anafylaxe (viz bod 4.3).

Cytochrom P450

Flukonazol je středně silný inhibitor CYP2C9 a CYP3A4. Flukonazol je rovněž silný inhibitor CYP2C19. Pacienti léčení flukonazolem, kteří jsou souběžně léčeni léčivými přípravky s úzkou terapeutickou šíří a metabolizovanými prostřednictvím CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, mají být sledováni (viz bod 4.5).

Terfenadin

Souběžné podávání flukonazolu v dávce do 400 mg denně spolu s terfenadinem je třeba pečlivě monitorovat (viz body 4.3 a 4.5).

Kandidóza

Studie prokázaly zvyšující se prevalenci infekcí druhu rodu *Candida* jinými než *C. albicans*. Tyto jsou často přirozeně rezistentní (např. *C. krusei* a *C. auris*) k flukonazolu nebo k němu vykazují sníženou citlivost (*C. glabrata*). Takové infekce mohou po selhání léčby vyžadovat alternativní antimykotickou léčbu. Proto je doporučeno při předepisování vzít v úvahu prevalenci rezistence různých druhů rodu *Candida* k flukonazolu.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky je kontraindikováno:

Cisaprid: Byly hlášeny případy srdečních příhod včetně torsades de pointes u nemocných, kteří užívali souběžně flukonazol a cisaprid. Z výsledků kontrolované studie bylo zjištěno, že souběžné podávání flukonazolu 200 mg 1krát denně a cisapridu 20 mg 4krát denně způsobilo významný nárůst v plazmatických koncentracích cisapridu a prodloužení QTc intervalu. Souběžná léčba cisapridem a flukonazolem je kontraindikována (viz bod 4.3).

Terfenadin: Protože byl popsán výskyt závažných srdečních arytmií následujících po prodloužení QTc intervalu u pacientů, kteří užívali azolová antimykotika spolu s terfenadinem, byly provedeny studie interakcí také u flukonazolu. Při podávání flukonazolu v dávce 200 mg denně se v jedné studii neprokázaly žádné změny v QTc intervalu. Jiná studie s dávkou flukonazolu 400 mg nebo 800 mg denně prokázala, že při souběžném podávání flukonazolu v dávce 400 mg a více s terfenadinem dochází k signifikantnímu vzestupu plazmatických hladin terfenadinu. Užívání flukonazolu v dávce 400 mg a vyšší v kombinaci s terfenadinem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Při souběžném podávání flukonazolu v dávce nižší než 400 mg/den v kombinaci s terfenadinem je třeba pacienta pečlivě sledovat.

Astemizol: Souběžné podávání flukonazolu s astemizolem může snížit clearance astemizolu. Výsledné zvýšené plazmatické koncentrace astemizolu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu torsades de pointes. Souběžné podávání flukonazolu a astemizolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pimozid: Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s pimozidem může vést k inhibici metabolismu pimozidu. Zvýšené plazmatické koncentrace pimozidu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu torsades de pointes. Souběžné podávání flukonazolu a pimozidu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Chinidin: Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, souběžné podávání flukonazolu s chinidinem může vést k inhibici metabolismu chinidinu. Užití chinidinu bývá spojováno s prodloužením QT a se vzácným výskytem torsades de pointes. Souběžné podávání flukonazolu a chinidinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Erythromycin: Souběžné podávání flukonazolu a erythromycinu může potenciálně zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, torsades de pointes) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Souběžné podání flukonazolu a erythromycinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Souběžné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky nelze doporučit:

Halofantrin: Flukonazol může vzhledem k inhibičnímu účinku na CYP3A4 zvýšit plazmatické koncentrace halofantrinu. Souběžné podání flukonazolu a halofantrinu může potenciálně zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, torsades de pointes) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Této kombinaci je třeba se vyhnout (viz bod 4.4.).

Souběžné podávání s opatrností:

Amiodaron: Souběžné podávání flukonazolu s amiodaronem může prodloužit QT interval. Opatrnosti je třeba, je-li nutné souběžné užívání flukonazolu a amiodaronu, a to zejména s vysokou dávkou flukonazolu (800 mg).

Souběžné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky vede k opatřením a úpravám dávky:

Účinek ostatních léčivých přípravků na flukonazol

Rifampicin: Souběžné podávání flukonazolu a rifampicinu mělo za následek 25% snížení AUC flukonazolu a zkrácení jeho poločasu o 20 %. Pokud dostává pacient souběžně oba léky, je třeba zvážit zvýšení dávky

flukonazolu.

Interakční studie dále prokázaly, že vstřebávání flukonazolu po perorálním podání se klinicky významně nezhoršuje při současném podání spolu s jídlem, cimetidinem a antacidy a ani po celotělovém ozáření při transplantaci kostní dřevě.

Hydrochlorothiazid: Ve studii farmakokinetické interakce se při podávání opakovaných dávek hydrochlorothiazidu zdravým dobrovolníkům užívajícím flukonazol zvýšily plazmatické koncentrace flukonazolu o 40 %. Účinek tohoto rozsahu by neměl vyžadovat změnu dávkovacího režimu flukonazolu u pacientů užívajících současně diuretika.

Účinek flukonazolu na ostatní léčivé přípravky

Flukonazol je středně silným inhibítorem isoenzymů cytochromu P450 (CYP) 2C9 a 3A4. Flukonazol je rovněž silný inhibít CYP2C19. Vedle níže uvedených/zaznamenaných interakcí existuje riziko zvýšených plazmatických koncentrací jiných sloučenin metabolizovaných enzymy CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 a podávaných souběžně s flukonazolem. Z tohoto důvodu je nutná opatrnost při souběžném podání těchto kombinací a pacienti mají být pečlivě sledováni. Vzhledem k dlouhému poločasu flukonazolu přetrvává enzym inhibující účinek flukonazolu po dobu 4- 5 dnů po jeho vysazení (viz bod 4.3).

Abrocitinib: Flukonazol (inhibitor CYP2C19, 2C9, 3A4) zvýšil expozici aktivní části abrocitinibu o 155 %. Při současném podávání s flukonazolem upravte dávku abrocitinibu tak, jak je uvedeno v informacích pro předepisování abrocitinibu.

Alfentanil: Při souběžné léčbě flukonazolem (400 mg) a intravenózním alfentanilem (20 µg/kg) došlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení AUC₁₀ alfentanilu na dvojnásobek, pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4. Úprava dávky alfentanilu může být nezbytná.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol zvyšuje účinek amitriptylinu a nortriptylinu. 5- nortriptylin a/nebo S-amitriptylin mohou být měřeny na počátku kombinované léčby a po jednom týdnu. Dávkování amitriptylinu/nortriptylinu má být upraveno, pokud je to nezbytné.

Amfotericin B: Souběžné podávání flukonazolu a amfotericinu B infikovaným normálním a imunosuprimovaným myším poskytlo následující výsledky: malý aditivní antimykotický účinek na systémovou infekci vyvolanou *C. albicans*, žádná interakce u intrakraniální infekce vyvolané *Cryptococcus neoformans*, a vzájemný antagonismus těchto dvou přípravků při systémové infekci vyvolané *Aspergillus fumigatus*. Klinický význam výsledků získaných z těchto studií není znám.

Antikoagulantia: Po uvedení přípravku na trh, stejně jako u ostatních azolových antimykotik, byly hlášeny krvácivé příhody (podlitiny, epistaxe, krvácení do gastrointestinálního traktu, hematurie a melena) současně s prodloužením protrombinového času u pacientů užívajících flukonazol souběžně s warfarinem. Během souběžné léčby flukonazolem a warfarinem se prodloužil protrombinový čas až na dvojnásobek pravděpodobně díky inhibici metabolismu warfarinu prostřednictvím CYP2C9. Protrombinový čas u pacientů užívajících antikoagulantia kumarinového typu nebo indandiony souběžně s flukonazolem má být pečlivě monitorován. Úprava dávky antikoagulantia může být nezbytná.

Benzodiazepiny (krátkodobě působící), např. midazolam, triazolam: Po perorálním podávání midazolamu způsoboval flukonazol významné zvýšení koncentrace midazolamu s následnými psychomotorickými účinky. Souběžné užívání flukonazolu 200 mg a midazolamu 7,5 mg perorálně zvýšilo AUC a poločas midazolamu na 3,7násobek, respektive 2,2násobek. Flukonazol 200 mg denně podávaný souběžně s triazolamem 0,25 mg perorálně zvýšil AUC a poločas triazolamu na 4,4násobek, respektive 2,3násobek. Zvýšené a prodloužené účinky triazolamu byly pozorovány při souběžné léčbě s flukonazolem. Jestliže je u pacientů léčených flukonazolem nutná souběžná léčba benzodiazepiny, má být zváženo snížení dávek benzodiazepinů a pacienti mají být přiměřeně monitorováni.

Karbamazepin: Flukonazol inhibuje metabolismus karbamazepinu a bylo pozorováno zvýšení koncentrace karbamazepinu v séru o 30 %. Existuje riziko rozvoje toxicity karbamazepinu. Úprava dávky

karbamazepinu může být nezbytná v závislosti na koncentraci/účinku.

Blokátory kalciového kanálu: Určité blokátory kalciového kanálu (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil a felodipin) jsou metabolizovány CYP3A4. Flukonazol má potenciál zvyšovat systémovou expozici antagonistů kalciového kanálu. Doporučuje se časté sledování možného výskytu nežádoucích účinků.

Celecoxib: Během souběžné léčby flukonazolem (200 mg denně) a celecoxibem (200 mg) se zvýšily C_{max} a AUC celecoxibu o 68 %, respektive 134 %. Při kombinovaném podání s flukonazolem může být nezbytné snížit dávky celecoxibu na polovinu.

Cyklofosfamid: Kombinovaná léčba cyklofosfamidem a flukonazolem vede ke zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu. Kombinace může být podávána, pokud se bere v úvahu riziko zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu.

Fentanyl: Byl hlášen jeden fatální případ intoxikace fentanylem v důsledku možné interakce fentanylu a flukonazolu. Mimoto se u zdravých dobrovolníků ukázalo, že flukonazol významně zpomaloval eliminaci fentanylu. Zvýšené koncentrace fentanylu mohou vést k respirační depresi. Pacienti mají být pečlivě sledováni pro možné riziko respirační deprese. Úprava dávky fentanylu může být nezbytná.

Inhibitory HMG-CoA reductázy: Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje, pokud se flukonazol podává souběžně s inhibitory HMG-CoA reductázy, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, jako např. atorvastatin a simvastatin, nebo CYP2C9, jako je fluvastatin. Pokud je kombinovaná léčba nezbytná, má se u pacientů sledovat případný výskyt příznaků myopatie a rhabdomyolýzy a mají se sledovat hladiny kreatinkinázy. Podávání inhibitorů HMG-CoA reductázy je nutné ukončit, pokud je pozorováno výrazné zvýšení kreatinkinázy nebo je diagnostikována nebo se předpokládá myopatie/rhabdomyolýza. Mohou být nezbytné nižší dávky inhibitorů HMG-CoA reductázy, tak jak je uvedeno v informacích pro předepisování statinů.

Ibrutinib: Středně silné inhibitory CYP3A4, jako je flukonazol, zvyšují plazmatické koncentrace ibrutinibu a mohou zvyšovat riziko toxicity. Pokud se této kombinaci nelze vyhnout, snižte dávku ibrutinibu na 280 mg jednou denně (dvě tobolky) po dobu užívání inhibitoru a zajistěte pečlivé klinické sledování.

Ivakaftor (samotný nebo v kombinaci s léky ze stejné terapeutické skupiny): Souběžné podávání s ivakaftorem, potenciátorem transmembránového regulátoru vodivosti u cystické fibrózy (CFTR), zvýšilo expozici ivakaftoru 3násobně a expozici hydroxymethyl-ivakaftoru (M1) 1,9násobně. Je nezbytné snížení dávky ivakaftoru (samotného nebo v kombinaci), tak jak je uvedeno v informacích pro předepisování ivakaftoru (samotného nebo v kombinaci).

Olaparib: Středně silné inhibitory CYP3A4, jako je flukonazol, zvyšují plazmatické koncentrace olaparibu; souběžné užívání se nedoporučuje. Pokud se kombinaci nelze vyhnout, omezte dávku olaparibu na 200 mg dvakrát denně.

Imunosupresiva (např. cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus):

Cyklosporin: Flukonazol významně zvyšuje koncentraci a AUC cyklosporinu. Během souběžného podání flukonazolu 200 mg denně a cyklosporinu (2,7 mg/kg/den) došlo k 1,8násobnému zvýšení AUC u cyklosporinu. Tato kombinace může být použita při současném snížení dávek cyklosporinu v závislosti na jeho koncentraci.

Everolimus: Ačkoliv nebylo studováno v žádných *in vivo* nebo *in vitro* studiích, flukonazol může zvýšit koncentrace everolimu v séru prostřednictvím inhibice CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol zvyšuje plazmatické koncentrace sirolimu pravděpodobně inhibicí metabolismu sirolimu prostřednictvím CYP3A4 a P-glykoproteinu. Tuto kombinaci lze podávat při úpravě dávky sirolimu v závislosti na míře účinku/koncentrace.

Takrolimus: Flukonazol může až pětinasobně zvyšovat sérové koncentrace perorálně podávaného takrolimu a to díky inhibici metabolismu takrolimu prostřednictvím CYP3A4 ve střevech. Při intravenózním podávání takrolimu nebyly žádné významné farmakokinetické změny pozorovány. Zvýšené hladiny takrolimu byly spojovány s nefrotoxicitou. Dávky perorálně podávaného takrolimu je nutné snížit v závislosti na koncentraci takrolimu.

Losartan: Flukonazol inhibuje metabolismus losartanu na jeho aktivní metabolit (E-31 74), který je zodpovědný za většinu antagonistického účinku k receptoru pro angiotensin II, který se objevuje v průběhu léčby losartanem. Pacientům se má kontinuálně monitorovat krevní tlak.

Lurasidon: Středně silné inhibitory CYP3A4, jako je flukonazol, mohou zvýšit plazmatické koncentrace lurasidonu. Pokud se současně podáváni nelze vyhnout, snižte dávku lurasidonu, tak jak je uvedeno v informacích pro předepisování lurasidonu.

Methadon: Flukonazol může zvýšit koncentraci methadonu v séru. Úprava dávky methadonu může být nezbytná.

Nesteroidní protizánětlivé léky: Při souběžném podávání flurbiprofenu s flukonazolem byly C_{max} a AUC flurbiprofenu zvýšeny o 23 %, respektive 81 %, v porovnání s podáváním samotného flurbiprofenu. Obdobně byly při současném podávání farmakologicky aktivního isomeru [S-(+)- ibuprofen] s flukonazolem zvýšeny C_{max} a AUC racemického ibuprofenu (400 mg) o 15 %, resp. 82 % v porovnání s podáváním samotného racemického ibuprofenu.

Ačkoli to nebylo specificky studováno, flukonazol může zvýšit systémovou expozici NSAID, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C9 (např. naproxen, lornoxikam, meloxikam, diklofenak). Doporučuje se časté sledování pro možný výskyt nežádoucích účinků a toxicity související s NSAID. Úprava dávky NSAID může být nezbytná.

Fenytoin: Flukonazol inhibuje jaterní metabolismus fenytoinu. Souběžné opakované podávání 200 mg flukonazolu a 250 mg fenytoinu intravenózně vyvolalo nárůst AUC₂₄ fenytoinu o 75 % a C_{min} o 128 %. Při souběžném podávání je nutné sledovat sérovou koncentraci fenytoinu, aby nedošlo k toxicitě způsobené fenytoinem.

Prednison: Byl hlášen případ, kdy u pacienta po transplantaci jater, který byl léčen prednisonem, došlo k rozvoji akutní adrenokortikální insuficience po ukončení tříměsíční léčby flukonazolem. Ukončení podávání flukonazolu pravděpodobně způsobilo zvýšení aktivity CYP3A4, což následně vedlo ke zvýšení metabolismu prednisonu. U pacientů dlouhodobě léčených flukonazolem a prednisonem má být po vysazení flukonazolu pečlivě sledována možnost vzniku adrenokortikální insuficience.

Rifabutin: Flukonazol zvyšuje koncentraci rifabutinu v séru, což vede ke zvýšení AUC rifabutinu až o 80 %. Objevily se zprávy o výskytu uveitidy u pacientů, kteří souběžně užívali flukonazol a rifabutin. Při kombinované léčbě je nutné brát v úvahu příznaky toxicity rifabutinu.

Sachinavir: Flukonazol zvyšuje AUC sachinaviru o přibližně 50 %, C_{max} o přibližně 55 % a to díky inhibici jaterního metabolismu sachinaviru prostřednictvím CYP3A4 a inhibici P-glykoproteinu. Interakce se sachinavirem/ritonavirem nebyla studována a může být klinicky významná. Úprava dávky sachinaviru může být nezbytná.

Deriváty sulfonylmočoviny: Flukonazol u zdravých dobrovolníků prodlužoval plazmatický poločas souběžně perorálně podávaných derivátů sulfonylmočoviny (např. chlorpropamid, glibenklamid, glipizid a tolbutamid). Při souběžném podávání se doporučuje častá kontrola glykemie a vhodné snížení dávky derivátů sulfonylmočoviny.

Theofylin: V placebem kontrolované studii vzájemných interakcí vedlo podávání 200 mg flukonazolu po 14 dní k 18 % poklesu průměrné plazmatické clearance theofylinu. U pacientů, kterým jsou podávány vysoké dávky theofylinu či kteří jsou z jiné příčiny zvýšeně ohroženi jeho toxicitou, je třeba při souběžné léčbě flukonazolem pátrat po známkách toxicity theofylinu a příslušně upravit léčbu, pokud k takovým projevům

dojde.

Tofacitinib: Expozice tofacitinibu se zvyšuje, pokud je tofacitinib podáván souběžně s léky, které vedou jak k mírné inhibici CYP3A4, tak k silné inhibici CYP2C19 (např. flukonazol). Proto se doporučuje dávku tofacitinibu snížit na 5 mg jednou denně, pokud je kombinován s těmito léky.

Tolvaptan: Expozice tolvaptanu se významně zvyšuje (200 % v AUC; 80 % v C_{max}), pokud je tolvaptan, substrát CYP3A4, podáván současně s flukonazolem, středně silným inhibitorem CYP3A4, s rizikem významného zvýšení rozvoje nežádoucích účinků, zejména významné diurézy, dehydratace a akutního renálního selhání. V případě současného použití by měla být dávka tolvaptanu snížena podle pokynů v informacích o předepisování tolvaptanu a pacient by měl být často sledován z hlediska nežádoucích účinků spojených s tolvaptanem.

Vinka alkaloidy: Ačkoliv studie nebyly provedeny, flukonazol může zvýšit plazmatické hladiny vinka alkaloidů (např. vinkristin a vinblastin) a vést k neurotoxicitě pravděpodobně způsobené inhibičním vlivem na CYP3A4.

Vitamin A: Na základě hlášeného případu u jednoho pacienta užívajícího kombinovanou léčbu s all-trans-retinovou kyselinou (kyselou formou vitamínu A) a flukonazolem došlo k rozvoji nežádoucích účinků souvisejících s CNS ve formě pseudotumoru mozku, které odezněly po ukončení léčby flukonazolem. Je možné použít tuto kombinaci, ale je nutné mít na paměti výskyt nežádoucích účinků souvisejících s CNS.

Vorikonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4): Souběžné podávání perorálního vorikonazolu (400 mg po 12 hodinách první den, poté 200 mg po 12 hodinách po 2,5 dne) a perorálního flukonazolu (400 mg první den, poté 200 mg jednou denně po 4 dny) 8 zdravým mužským subjektům vedlo ke zvýšení C_{max} a AUC^r vorikonazolu o průměrně 57 % (90% CI: 20%, 107%), resp. 79% (90% CI: 40%, 128%). Snížení dávky a/nebo frekvence podání vorikonazolu a flukonazolu, které by vedlo k odstranění tohoto jevu, nebylo stanoveno. Sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáním vorikonazolu je doporučeno v případě, že vorikonazol je užit následně po flukonazolu.

Zidovudin: Flukonazol zvyšuje C_{max} a AUC zidovudinu o 84 %, respektive 74 %, a to díky přibližně 45% snížení clearance perorálně podávaného zidovudinu. Poločas zidovudinu byl navíc po kombinované léčbě s flukonazolem prodloužen přibližně o 128 %. U pacientů užívajících tuto kombinaci je nutné sledovat rozvoj nežádoucích účinků souvisejících s podáním zidovudinu. Může být zváženo snížení dávky zidovudinu.

Azithromycin: V otevřené, randomizované, trojitě zkřížené studii s 18 zdravými dobrovolníky byl hodnocen účinek jednorázově podané dávky azithromycinu 1200 mg perorálně na farmakokinetiku jednorázově podané dávky flukonazolu 800 mg perorálně a stejně tak účinek flukonazolu na farmakokinetiku azithromycinu. Nebyla zjištěna žádná významná farmakokinetická interakce mezi flukonazolem a azithromycinem.

Perorální kontraceptiva: Byly provedeny dvě farmakokinetické studie s kombinovanou perorální kontracepcí a opakovaně podaným flukonazolem. Zatímco po podání denní dávky flukonazolu 50 mg nebyl pozorován žádný vliv na hormonální hladiny, při podání denní dávky flukonazolu 200 mg byly AUC ethinylestradiolu a levonorgestrelu zvýšeny o 40 %, resp. 24 %. Je tedy nepravděpodobné, že by opakované podávání flukonazolu v těchto dávkách ovlivňovalo účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět

Před zahájením léčby má být pacientka informována o možném riziku pro plod.

Po léčbě jednotlivou dávkou se do otěhotnění doporučuje „vymývací období“ (*wash-out period*) v délce jednoho týdne (odpovídající 5–6 biologickým poločasům eliminace) (viz bod 5.2).

Při delší léčbě lze u žen, které mohou otěhotnět, zvážit antikoncepci po celou dobu léčby a po dobu jednoho týdne po poslední dávce, pokud je to vhodné.

Těhotenství

Z observačních studií vyplývá zvýšené riziko spontánního potratu u žen léčených flukonazolem během prvního a/nebo druhého trimestru ve srovnání s ženami ve stejném období neléčenými flukonazolem nebo léčenými topicky podávanými azoly.

Údaje od několika tisíc těhotných žen, které byly léčeny kumulativní dávkou flukonazolu ≤ 150 mg podávanou v prvním trimestru, neprokázaly zvýšení celkového rizika malformací plodu. V jedné rozsáhlé observační kohortové studii byla expozice perorálně podávanému flukonazolu v prvním trimestru spojena s mírným zvýšením rizika muskuloskeletálních malformací, které odpovídalo přibližně 1 nadpočetnému případu na 1000 žen léčených kumulativními dávkami ≤ 450 mg a přibližně 4 nadpočetným případům na 1000 žen léčených kumulativními dávkami vyššími než 450 mg ve srovnání se ženami léčenými topicky podávanými azoly. Přízpusobené relativní riziko bylo 1,29 (95% CI 1,05 až 1,58) pro perorální dávku flukonazolu 150 mg a 1,98 (95% CI 1,23 až 3,17) pro dávky flukonazolu vyšší než 450 mg.

Dostupné epidemiologické studie týkající se srdečních malformací při užívání flukonazolu během těhotenství poskytují nekonzistentní výsledky. Metaanalýza pěti observačních studií zahrnujících několik tisíc těhotných žen vystavených flukonazolu během prvního trimestru však zjistila 1,8 až 2násobné zvýšení rizika srdečních malformací ve srovnání s neužíváním flukonazolu a/nebo užíváním topicky podávaných azolů.

Kazuistiky popisují charakter vrozených vad u dětí, jejichž matky byly během těhotenství léčeny vysokými dávkami (400 až 800 mg/den) flukonazolu po dobu tří měsíců nebo delší v rámci léčby kokcidioidomykózy. K vrozeným vadám zjištěným u těchto dětí patří brachycefalie, ušní dysplazie, větší velikost velké fontanely, deformity femuru tvaru pastýřské hole a radiohumerální synostózy. Příčinná souvislost mezi užíváním flukonazolu a těmito vrozenými vadami není jasná.

Flukonazol ve standardních dávkách při krátkodobé léčbě nemá být podáván těhotným, pokud to není nezbytně nutné.

Flukonazol ve vysokých dávkách a/nebo v prodlouženém režimu léčby se nemá podávat těhotným s výjimkou u potenciálně život ohrožujících infekcí.

Kojení

Flukonazol proniká do mateřského mléka v koncentracích podobných plazmatickým koncentracím (viz bod 5.2). V kojení lze pokračovat po podání jedné dávky 150 mg flukonazolu. Kojení se nedoporučuje po opakovaném podání nebo po vysoké dávce flukonazolu. Vývojové a zdravotní přínosy kojení mají být zváženy spolu s klinickou potřebou léčit matku přípravkem Fluconazole Vitabalans a jakýmkoli potenciálními nežádoucími účinky na kojené dítě plynoucí z léčby přípravkem Fluconazole Vitabalans nebo z klinického stavu matky.

Fertilita

Flukonazol neměl vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie sledující účinek fluokonazolu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Pacienti mají být upozorněni na možné závratě nebo záchvaty (viz bod 4.8) při užívání přípravku Fluconazole Vitabalans a mají být poučeni, aby neřídili ani obsluhovali stroje, pokud se tyto příznaky objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V souvislosti s léčbou flukonazolem byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Nejčastěji ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi a vyrážka.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby přípravkem Fluconazole Vitabalans s následující četností výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	Agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie, neutropenie	
Poruchy imunitního systému			Anafylaxe	
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu	hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, hypokalemie	
Psychiatrické poruchy		Somnolence, insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Záchvaty, parestezie, závrať, odchylky ve vnímání chuti	Třes	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo		
Srdeční poruchy			Torsades de pointes (viz bod 4.4), prodloužení intervalu QT (viz bod 4.4)	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, zvracení, průjem, nauzea	Zácpa, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech		
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (viz bod 4.4) a aspartátaminotransferázy (viz bod 4.4), zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi (viz bod 4.4)	Cholestáza (viz bod 4.4), žloutenka (viz bod 4.4), zvýšený bilirubin (viz bod 4.4)	Jaterní selhání (viz bod 4.4), hepatocelulární nekróza (viz bod 4.4), hepatitida (viz bod 4.4), hepatocelulární poškození (viz bod 4.4)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka (viz bod 4.4)	Poléková kožní vyrážka* (viz bod 4.4), urtikarie (viz bod 4.4), pruritus, zvýšené pocení	Toxická epidermální nekrolýza, (viz bod 4.4), Stevensův-Johnsonův syndrom (viz bod 4.4), akutní	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

			generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4), exfoliativní dermatitida, angioedém, otoky v obličeji, alopecie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Vyčerpání, malátnost, astenie, horečka		

* včetně fixního lékového exantému

Pediatrická populace:

Charakter a výskyt nežádoucích účinků a laboratorních abnormalit zaznamenaných v průběhu klinických studií u pediatrické populace, s výjimkou indikace kandidózy genitálu, je srovnatelný s výskytem nežádoucích účinků u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování flukonazolem. Současně byly hlášeny halucinace a paranoidní chování.

Při předávkování může být adekvátní symptomatická léčba (s podpůrnými opatřeními a výplachem žaludku v případě potřeby).

Flukonazol je do značné míry vylučován do moči; jeho eliminaci lze zřejmě urychlit forsírovanou diurézou. Tříhodinová hemodialýza sníží plazmatické hladiny přibližně o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty, ATC kód: J02AC01.

Mechanismus účinku

Flukonazol je triazolový antimykotický přípravek. Jeho primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14- α -lanosteroldemethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje esenciální krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14- α -methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek flukonazolu. Flukonazol vykázal větší selektivitu vůči enzymům cytochromu P450 hub než k různým enzymatickým systémům cytochromu P450 u savců.

Flukonazol v dávce 50 mg denně podávaný po 28 dní neovlivňoval plazmatické koncentrace testosteronu u mužů nebo koncentrace steroidních hormonů u žen ve fertilním věku. Flukonazol v dávce 200 – 400 mg

denně neměl klinicky významný účinek na hladiny endogenních steroidů nebo na hormonální odpověď po stimulaci ACTH u zdravých mužských dobrovolníků. Interakční studie s antipyrimem ukazují, že jedna ani více 50 mg dávek flukonazolu neovlivňuje metabolismus této látky.

Citlivost *in vitro*

In vitro flukonazol vykazuje antimykotický účinek vůči většině klinicky běžných druhů rodu *Candida* (včetně *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* vykazuje sníženou citlivost k flukonazolu, zatímco *C. krusei* a *C. auris* jsou k flukonazolu rezistentní. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) a hodnota epidemiologického předělu (ECOFF) flukonazolu pro *C. guilliermondii* jsou vyšší než pro *C. albicans*.

Flukonazol rovněž vykazuje účinnost *in vitro* vůči *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii*, stejně jako vůči endemickým druhům hub *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že existuje korelace mezi hodnotami minimálních inhibičních koncentrací (MIC) a účinností vůči experimentálním mykózám vyvolaným druhem rodu *Candida*.

V klinických studiích je vztah mezi AUC a dávkou flukonazolu téměř lineární (1:1). Existuje rovněž přímý, třebaže nedokonalý vztah mezi AUC nebo dávkou a uspokojivou klinickou odpovědí na léčbu orální kandidózy a v menší míře kandidemie. Podobně je méně pravděpodobná úspěšná klinická odpověď na léčbu infekcí vyvolaných kmeny s vyššími MIC flukonazolu.

Mechanismus rezistence

U *Candida* spp se vyvinulo několik mechanismů rezistence vůči azolovým antimykotickým přípravkům. Je známo, že mykotické kmeny, které vyvinuly jeden nebo více těchto mechanismů rezistence, vykazují vysoké hodnoty MIC flukonazolu, což má nežádoucí dopad na účinnost *in vivo* i klinicky.

Nejčastější mechanismus rozvoje rezistence u běžně citlivých druhů rodu *Candida* zahrnuje cílové enzymy azolů, které jsou zodpovědné za biosyntézu ergosterolu. Rezistence může být způsobena mutací, zvýšenou produkcí enzymu, mechanismy efluxu léku nebo rozvojem kompenzačních drah.

Byly hlášeny superinfekce způsobené jinými druhy rodu *Candida* než *C. albicans*, které často vykazují přirozeně sníženou citlivost (*C. glabrata*) nebo jsou rezistentní k flukonazolu (např. *C. krusei*, *C. auris*). Takové infekce mohou vyžadovat alternativní antimykotickou léčbu. Mechanismy rezistence nebyly u některých primárně rezistentních (*C. krusei*) nebo nedávno se vyskytlých (*C. auris*) druhů rodu *Candida* plně objasněny.

Hraniční hodnoty (dle EUCAST)

Na základě analýzy farmakokinetických/farmakodynamických údajů (PK/PD), citlivosti *in vitro* a klinické odpovědi EUCAST-AFST (Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti – subkomise pro testování citlivosti k antimykotikům) určil hraniční hodnoty flukonazolu pro *Candida* spp. (EUCAST Fluconazole rationale document (2020)-version 3); Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti, antimykotika, tabulka hraničních hodnot pro interpretaci MIC, verze 10.0, platná od 4. 2. 2020). Tyto hodnoty byly rozděleny na hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé; které byly určeny hlavně na základě PK/PD údajů a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů, a na hraniční hodnoty závislé na druhu kandid pro druhy nejčastěji vyvolávající infekce u člověka. Tyto hraniční hodnoty jsou uvedeny v tabulce níže:

Antimykotikum	Hraniční hodnoty závislé na druhu kandid (S</R>) v mg/l						Hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé ^A S</R> v mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	

Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4
------------	-----	-----	-----------	----	-----	-----	-----

S = citlivé, R = rezistentní

A = hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé byly určeny hlavně na základě PK/PD údajů a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů. Tyto jsou určeny pouze pro druhy, které nemají určeny konkrétní hraniční hodnoty MIC.

-- = Testování citlivosti se nedoporučuje, neboť druh není vhodným cílem léčby tímto léčivým přípravkem.

* = Celý druh *C. glabrata* spadá do kategorie I. MIC vůči *C. glabrata* se mají interpretovat jako rezistentní při hodnotách nad 16 mg/l. Kategorie „citlivý“ ($\leq 0,001$ mg/l) je čistě z toho důvodu, aby nedošlo k mylné klasifikaci „I“ kmenů jako „S“ kmeny. I – citlivý, zvýšená expozice: Mikroorganismus je kategorizován jako „citlivý, zvýšená expozice“, pokud existuje vysoká pravděpodobnost léčebného úspěchu v důsledku zvýšení expozice přípravku úpravou dávkovacího režimu nebo koncentrací v místě infekce.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu jsou obdobné při intravenózním i perorálním podání.

Absorpce

Perorálně podaný flukonazol se dobře vstřebává a plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnost) dosahují více jak 90 % hladin dosažených po intravenózní aplikaci. Současné podání s jídlem perorální absorpci neovlivní. Po podání na lačno se vrchol plazmatické koncentrace objeví za 0,5 až 1,5 hodiny. Plazmatické koncentrace jsou úměrné podané dávce. Devadesátiprocentní hladiny v ustáleném stavu je dosaženo za 4 - 5 dnů po opakovaném podání dávky jednou denně. Podání nasycovací dávky (1. den léčby) ve výši dvojnásobku obvyklé denní dávky umožní dosáhnout 90% hladiny ustáleného stavu již do 2. dne léčby.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem léku se blíží celkovému objemu tělesné vody. Vazba na bílkoviny plazmy je nízká (11 – 12 %).

Flukonazol dobře proniká do všech tělesných tekutin. Ve slinách a sputu jsou koncentrace flukonazolu obdobné plazmatickým. U pacientů s mykotickou meningitidou dosahují koncentrace flukonazolu v mozkomíšním moku přibližně 80 % plazmatické hladiny.

Vysokých koncentrací v kůži, vyšších než v séru, dosahuje flukonazol ve stratum corneum, epidermis a dermis a ve vylučovaném potu. Flukonazol se akumuluje ve stratum corneum. Při dávce 50 mg jednou denně byla koncentrace flukonazolu po 12 dnech 73 $\mu\text{g/g}$ tkáně a 7 dní od ukončení léčby byla koncentrace stále ještě 5,8 $\mu\text{g/g}$ tkáně. Při dávce 150 mg jednou týdně byla sedmý den koncentrace flukonazolu ve stratum corneum 23,4 $\mu\text{g/g}$ tkáně a sedm dní po druhé dávce 7,1 $\mu\text{g/g}$ tkáně.

Koncentrace flukonazolu v nehtech po čtyřech měsících užívání dávky 150 mg 1krát týdně byla 4,05 $\mu\text{g/g}$ ve zdravých nehtech a 1,8 $\mu\text{g/g}$ v postižených nehtech. Hladina flukonazolu byla ve vzorcích nehtů měřitelná ještě 6 měsíců po ukončení léčby.

Biotransformace

Flukonazol je metabolizován pouze v malé míře. Z radioaktivně značené dávky je pouze 11 % vyloučeno ve změněné formě močí. Flukonazol je středně silný inhibitor isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 (viz bod 4.5). Flukonazol je rovněž silný inhibitor isoenzymu CYP2C19.

Eliminace

Poločas eliminace z plazmy je přibližně 30 hodin. Nejvýznamnější exkrekční cestou jsou ledviny, asi 80 % podané dávky se objeví v moči v nezměněné podobě. Clearance flukonazolu je přímo úměrná clearance kreatininu. Cirkulující metabolity nebyly prokázány.

Dlouhý poločas eliminace z plazmy umožňuje léčbu jedinou dávkou používanou u vaginální kandidózy, při dávkování jednou denně a dávkování jednou týdně u jiných indikací.

Farmakokinetika při poruše funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($GFR < 20$ ml/min) je biologický poločas zvýšen z 30 na 98 hodin. Z tohoto důvodu je potřeba snížit dávku. Flukonazol je odstraňován hemodialýzou a v menší míře peritoneální dialýzou. Po 3hodinové hemodialýze je z krve odstraněno asi 50 % flukonazolu.

Farmakokinetika během laktace

Farmakokinetická studie u deseti kojících žen, které dočasně nebo trvale ukončily kojení svých dětí, hodnotila koncentrace flukonazolu v plazmě a mateřském mléce 48 hodin po podání jednorázové 150 mg dávky přípravku Diflucan. Flukonazol byl detekován v mateřském mléce v průměrné koncentraci dosahující přibližně 98 % koncentrace v mateřské plazmě. Průměrná maximální koncentrace v mateřském mléce byla 2,61 mg/l 5,2 hodiny po podání jednorázové dávky. Odhadovaná denní dávka flukonazolu pro děti z mateřského mléka (za předpokladu průměrné spotřeby mléka 150 ml/kg/den) na základě průměrné maximální koncentrace v mléce je 0,39 mg/kg/den, což je přibližně 40 % doporučené dávky u novorozenců (ve věku < 2 týdny) nebo 13 % doporučené dávky u dětí pro léčbu slizniční kandidózy.

Farmakokinetika u dětí

Farmakokinetické údaje byly hodnoceny u 113 pediatrických pacientů z 5 studií; 2 studie s jednorázovou dávkou, 2 studie s opakovanými dávkami a studie u nedonošených novorozenců. Údaje z jedné studie nelze interpretovat vzhledem ke změnám v podávané formě přípravku během studie. Dodatečné údaje byly dostupné ze studie podávání v rámci zvláštní léčby z humanitních důvodů (compassionate use).

Po podání 2 – 8 mg/kg flukonazolu dětem ve věku od 9 měsíců do 15 let byla zjištěna AUC asi 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ na jednotkovou dávku 1 mg/kg. Průměrný poločas plazmatické eliminace flukonazolu se pohyboval v rozmezí 15 a 18 hodin a distribuční objem byl přibližně 880 ml/kg po opakovaných dávkách. Vyšší poločas plazmatické eliminace flukonazolu přibližně 24 hodin byl zjištěn po jednorázové dávce. To je srovnatelné s poločasem plazmatické eliminace flukonazolu po jednorázovém i.v. podání 3 mg/kg dětem ve věku 11 dní – 11 měsíců. Distribuční objem v této věkové skupině byl kolem 950 ml/kg.

Zkušenosti s flukonazolem u novorozenců jsou omezené na farmakokinetické studie u nedonošených novorozenců. U 12 předčasně narozených dětí v průměru narozených ve 28. týdnu těhotenství byl průměrný věk při první dávce 24 hodin (rozmezí 9 - 36 hodin) a průměrná porodní tělesná hmotnost byla 0,9 kg (rozmezí 0,75 – 1,1 kg). Sedm pacientů dokončilo protokol. Bylo podáno maximálně pět intravenózních infuzí v dávce 6 mg/kg každých 72 hodin. Průměrný poločas (v hodinách) byl 74 (rozmezí 44 - 185) v den 1 a klesl v čase k průměrné hodnotě 53 (rozmezí 30 - 131) v den 7 a 47 (rozmezí 27 - 68) v den 13. Plocha pod křivkou ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) byla 271 (rozmezí 173 - 385) v den 1 a vzrostla v průměru na 490 (rozmezí 292 - 734) v den 7 a klesla v průměru na 360 (rozmezí 167 - 566) v den 13. Distribuční objem (ml/kg) byl 1183 (rozmezí 1070 - 1470) v den 1 a zvýšil se v čase v průměru na 1184 (rozmezí 510 - 2130) v den 7 a 1328 (rozmezí 1040 – 1680) v den 13.

Farmakokinetika u starších pacientů

Byla prováděna farmakokinetická studie s 22 subjekty ve věku 65 let a více, kteří užívali jednorázovou perorální dávku 50 mg flukonazolu. Deset z těchto pacientů souběžně užívalo diuretika. C_{max} byla 1,54 $\mu\text{g/ml}$ a byla dosažena za 1,3 hodiny po podání dávky. Průměrná AUC byla $76,4 \pm 20,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a průměrný konečný poločas eliminace byl 46,2 hodin. Hodnoty těchto farmakokinetických parametrů jsou vyšší než analogické hodnoty udávané u zdravých dobrovolníků - mladých mužů. Souběžné podávání diuretik neovlivnilo významně AUC nebo C_{max} . U starších pacientů byla navíc clearance kreatininu (74 ml/min), procento léčivého přípravku odstraněné v nezměněné podobě močí (0-24 hodin, 22 %) a odhady renální clearance flukonazolu (0,124 ml/min/kg) všeobecně nižší ve srovnání s mladšími dobrovolníky. Proto se zdá, že změny v dispozici flukonazolu u starších pacientů souvisejí se sníženými renálními funkčními charakteristikami této skupiny pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Karcinogeneze

U myši a potkanů léčených perorálně po dobu 24 měsíců dávkami 2,5; 5 nebo 10 mg/kg/den (přibližně 2-7násobně vyššími dávkami, než jsou doporučené pro člověka) nebyl prokázán karcinogenní potenciál flukonazolu. U samců potkanů léčených dávkami 5 a 10 mg/kg/den byla zaznamenána zvýšená incidence hepatocelulárního adenomu.

Mutageneze

Flukonazol, po metabolické aktivaci nebo bez ní, byl v testech mutagenity s použitím 4 kmenů bakterie *Salmonella typhimurium* a v systému myšího lymfomu L5178Y negativní. Cytogenetické studie *in vivo* (buňky kostní dřeně myši, po perorálním podání flukonazolu) a *in vitro* (lidské lymfocyty exponované flukonazolu v dávce 1000 mikrogramů/ml) neprokázaly žádné chromozomální mutace.

Reprodukční toxicita

Flukonazol neovlivňoval fertilitu samců a samic potkanů léčených perorálními denními dávkami 5, 10 nebo 20 mg/kg nebo parenterálními dávkami 5, 25 nebo 75 mg/kg.

Nebyly popsány žádné účinky na plod při dávkách 5 nebo 10 mg/kg; zvýšená četnost anatomických abnormalit u plodu (nadpočetná žebra, dilatace ledvinové pánvičky) a opožděná osifikace byly pozorovány při dávkách 25 a 50 mg/kg a vyšších. Při dávkách v rozmezí od 80 mg/kg do 320 mg/kg byla popisována zvýšená embryonální letalita u potkanů a abnormality plodu zahrnovaly zvlněná žebra, rozštěp patra a abnormální kraniofaciální osifikace.

Při perorálních dávkách 20 mg/kg se mírně opožďoval začátek vrhu a při intravenózních dávkách od 20 mg/kg do 40 mg/kg byla u několika samic pozorována dystokie a prodloužení vrhu. Porodní poruchy způsobily mírný nárůst počtu mrtvě narozených mláďat a snížení míry přežití novorozených mláďat při těchto dávkách. Ovlivnění vrhu potkanů souvisí s druhově specifickým snížením estrogenů jako následku vysokých dávek flukonazolu. Obdobné hormonální změny u žen užívajících flukonazol nebyly pozorovány (viz bod 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Předbobtnalý škrob
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Tablety v lahvičce: 3 roky
Balení v blistru: 4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1, 2, 4, 6, 12, 30 tablet v blistrovém balení (PVC/Al).

12, 30, 100 tablet v lahvičce (obal z HDPE plastu (50 nebo 150 ml) a uzávěr z LDPE plastu).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
Finsko
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 26/233/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 11. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 1. 2024