

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fluconazol Kabi 2 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

50 ml infuzního roztoku obsahuje 100 mg flukonazolu.
100 ml infuzního roztoku obsahuje 200 mg flukonazolu.
200 ml infuzního roztoku obsahuje 400 mg flukonazolu.

Jeden ml obsahuje 2 mg flukonazolu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 9 mg chloridu sodného (odpovídá 0,154 mmol sodíku) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, bezbarvý roztok bez viditelných částic s pH 4,0 až 8,0 a osmolalitou přibližně 308 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fluconazol Kabi (flukonazol) je indikován pro následující mykotické infekce (viz bod 5.1).

Fluconazol Kabi 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.

Fluconazol Kabi 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
- Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s dlouhodobou neutropenií (jako jsou pacienti s hematologickými malignitami podstupující chemoterapii nebo transplantaci kmenových buněk krvetvorby (viz bod 5.1).

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

Fluconazol Kabi se užívá k léčbě slizniční kandidózy (orofaryngeální, jícnové), invazivní kandidózy, kryptokokové meningitidy a k profylaxi kandidových infekcí u imunologicky oslabených pacientů. Fluconazol Kabi se může používat jako udržovací léčba k prevenci relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence (viz bod 4.4).

Léčbu je možné zahájit ještě před obdržением 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 rekurenci infekce.

Dospělí:

Indikace		Dávkování	Trvání léčby
Kryptokokóza	- Léčba kryptokokové meningitidy.	Iniciální dávka: 400 mg v den 1. Následující dávka: 200 mg až 400 mg jednou denně	Obvykle činí alespoň 6-8 týdnů. U život ohrožujících infekcí může být dávka zvýšena až na 800 mg 1x denně.
	- Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem rekurence.	200 mg jednou denně	Po dobu neurčitou v denní dávce 200 mg.
Kokcidioidomykóza		200 mg až 400 mg jednou denně	11 měsíců až do 24 měsíců nebo déle v závislosti na pacientovi. U některých infekcí zejména u meningeálního onemocnění může být zvažována dávka 800 mg denně.
Invazivní kandidóza		Iniciální dávka: 800 mg v den 1. Následující dávka: 400 mg jednou denně	Obecně doporučené trvání léčby kandidemie je 2 týdny po první negativní hemokultuře a vymizení známek a příznaků odpovídajících kandidemii.
Léčba slizniční kandidózy	- Orofaryngeální kandidóza	Iniciální dávka 200 mg až 400 mg v den 1. Následující dávka: 100 mg až 200 mg jednou denně	7 až 21 dní (až do remise orofaryngeální kandidózy) Delší doba může být užita u pacientů s těžkým postižením imunity.
	- Kandidóza jícnu	Iniciální dávka 200 mg až 400 mg v den 1.	14 až 30 dní. (až do remise kandidózy jícnu)

		Následující dávka: 100 mg až 200 mg jednou denně	Delší doba může být užita u pacientů s těžkým postižením imunity.
	- Kandidurie	200 mg až 400 mg jednou denně	7 až 21 dní. Delší doba může být užita 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 oslabení imunity a infekce.
Prevence relapsu slizniční kandidózy u HIV pozitivních pacientů s vysokým rizikem relapsu	- 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 jednou denně nebo 200 mg třikrát týdně	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickým potlačením imunity.
Profylaxe kandidových infekcí		200 mg až 400 mg jednou denně	Léčba má být zahájena několik dnů před očekávaným nástupem neutropenie a v terapii pokračovat ještě dalších 7 dní po odeznění neutropenie, poté, co počet neutrofilů přesáhne 1000/mm ³ .

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Flukonazol je vylučován převážně močí jako nezměněná aktivní látka. Dávku při jednorázové léčbě není třeba upravovat. Pacientům (včetně pediatrické populace) s poruchou funkce ledvin léčeným opakovanými dávkami má být podána iniciální dávka 50–400 mg flukonazolu, na základě doporučené denní dávky pro indikaci. Následující denní dávka (v závislosti na indikaci) má být upravena podle následující tabulky:

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

Pacienti na hemodialýze mají dostat 100 % doporučené dávky po každé hemodialýze; ve dnech bez hemodialýzy 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 podáván pacientům s jaterní dysfunkcí s opatrností (viz body 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

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

Trvání léčby, tak jako u obdobných infekcí u dospělých, závisí na klinické a mykologické odezvě. Fluconazol Kabi se podává v jedné denní dávce.

Pediatrickí pacienti s poruchou funkce ledvin – viz dávkování v bodě „*Porucha funkce ledvin*“. Farmakokinetika flukonazolu nebyla u pediatrické populace s renální insuficiencí studována (pro „*Donošené novorozence*“, kteří často trpí primární nezralostí ledvin, viz níže).

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

<u>Indikace</u>	<u>Dávkování</u>	<u>Doporučení</u>
- Slizniční kandidóza	Počáteční dávka: 6 mg/kg Následující dávka: 3 mg/kg jednou denně	První den léčby je vhodné podat iniciační dávku, čímž se rychleji dosáhne ustálené hladiny.
- Invazivní kandidóza - Kryptokoková meningitida.	Dávka: 6 až 12 mg/kg jednou denně	V závislosti na závažnosti onemocnění
- Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence.	Dávka: 6 mg/kg jednou denně	V závislosti na závažnosti onemocnění
- Prevence kandidové infekce u imunitně oslabených 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 pubertálním vývoji musí 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.

Donošení novorozenci (ve věku od 0 do 27 dní)

U novorozenců probíhá vylučování flukonazolu pomalu.

Farmakokinetické údaje podporující toto dávkování u donošených novorozenců jsou omezené (viz bod 5.2.)

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

Způsob 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.

Intravenózní infuze se má podávat nejvýše rychlostí 10 ml/min. Fluconazol Kabi je připraven v 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml); na každých 200 mg (100ml lahev) připadá po 15 mmol Na⁺ a Cl⁻. Vzhledem k tomu, že se Fluconazol Kabi dodává ve fyziologickém roztoku, je třeba u pacientů vyžadujících omezení příjmu sodíku či tekutin věnovat pozornost rychlosti podání tekutin.

Pokyny k naředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Hypersenzitivita na příbuzné azolové látky.

Na základě výsledků interakčních studií s opakovanou dávkou je u pacientů, kteří užívají opakované dávky flukonazolu 400 mg/den a vyšší, kontraindikováno současné užívání terfenadinu.

Současné podání jiných léků se známým účinkem na prodloužení QT intervalu, které jsou metabolizovány enzymem P450 CYP3A4 jako např. cisaprid, astemizol, pimoqid, chinidin a erythromycin, je kontraindikováno u pacientů užívajících flukonazol (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 Fluconazol Kabi nemá užívat k léčbě *tinea capitis*.

Kryptokokóza

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

Hluboké endemické mykózy

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

Renální systém

Pacientům s renální dysfunkcí má být Fluconazol Kabi podáván s opatrností (viz také 4.2).

Nedostatečnost nadledvin

Je známo, že ketokonazol způsobuje nedostatečnost nadledvin, a totéž by mohlo, i když je to pozorováno vzácně, platit také pro flukonazol.

Nedostatečnost nadledvin v souvislosti se souběžným podáváním prednisonu viz bod 4.5 „Účinek flukonazolu na jiné léčivé přípravky“.

Hepatobiliární systém

Pacientům s jaterní dysfunkcí má být přípravek Fluconazol Kabi podáván s opatrností.

Flukonazol je spojován se vzácnými případy závažného toxického poškození jater s možným fatálním zakončením, a to především u pacientů v závažném stavu. V případech flukonazolem navozené hepatotoxicity nebyla pozorována zřejmá závislost na velikosti denní dávky, délce trvání terapie, pohlaví nebo věku. Flukonazolem navozená hepatotoxicita byla po vysazení léčby obvykle reverzibilní.

Pacienti, u kterých se objeví během léčby flukonazolem abnormální hodnoty jaterních testů, musí být pečlivě sledováni z důvodu možného vývoje závažnějšího jaterního poškození.

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

Kardiiovaskulární systém

Některé azoly, včetně flukonazolu, bývají spojovány s prodloužením QT intervalu na elektrokardiogramu. Flukonazol způsobuje prodloužení QT prostřednictvím inhibice draslíkového

kanálu (Ikr). Prodloužení QT intervalu způsobené jinými léčivými přípravky (jako je amiodaron) může být zesíleno prostřednictvím inhibice cytochromu P450 (CYP) 3A4. Během postmarketingového sledování se u pacientů užívajících flukonazol objevily velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu a *torsades de pointes*. Tato hlášení se týkala vážně nemocných pacientů s četnými vzájemně působícími 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 ventrikulárních arytmií a *torsades de pointes*.

Pacientům s potenciálně proarytmickými předpoklady má být flukonazol podáván s opatrností.

Současné 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 bylo prokázáno, že prodlužuje QTc intervalu při doporučených terapeutických dávkách. Současné 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 mnohá léčiva jsou náchylnější pacienti s AIDS. Pokud se u pacientů s povrchovou kožní mykózou objeví vyrážka, jehož příčinou může být flukonazol, má být terapie tímto přípravkem přerušena. Jestliže se u pacientů s invazivní/systémovou mykózou objeví vyrážka, mají být pečlivě sledováni a terapie flukonazolem má být přerušena, 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 silným inhibitorem CYP2C19. Pacienti léčení přípravkem Fluconazol Kabi, kteří jsou současně léčení léky s úzkou terapeutickou šíří a metabolizovanými prostřednictvím CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, mají být sledováni (viz bod 4.5).

Terfenadin

Současné podávání flukonazolu v dávkách do 400 mg/den spolu s terfenadinem má být pečlivě monitorováno (viz body 4.3 a 4.5).

Kandidóza

Studie prokázaly zvyšující se prevalenci infekcí jinými druhy rodu *Candida* než *C. albicans*. Ty jsou často přirozeně rezistentní (např. *C. krusei* a *C. auris*) k flukonazolu nebo k němu vykazují sníženou citlivost (*C. glabrata*).

Takové infekce mohou sekundárně vyžadovat alternativní antimykotickou léčbu v důsledku selhání léčby. Předepisujícím lékařům se proto doporučuje vzít v úvahu prevalenci rezistence různých druhů rodu *Candida* k flukonazolu.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 88,5 mg sodíku ve 25 ml, což odpovídá 4,4% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka tohoto léčivého přípravku odpovídá 71 % maximálního denního příjmu sodíku doporučené WHO.

Flukonazol Kabi je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je třeba vzít v úvahu zejména při podávání pacientům s dietou s nízkým obsahem soli.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky je kontraindikováno:

Cisaprid: Byly hlášeny případy srdečních příhod včetně *torsade de pointes* u pacientů, kteří užívali souběžně flukonazol a cisaprid. Z výsledků kontrolované studie bylo zjištěno, že souběžné podávání flukonazolu 200 mg 1x denně a cisapridu 20 mg 4x denně způsobilo významný nárůst plazmatických koncentrací cisapridu a prodloužení QT intervalu. Současná léčba flukonazolem a cisapridem je kontraindikována (viz bod 4.3).

Terfenadin: Protože byl popsán výskyt závažných srdečních dysrytmií 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 neprokázaly žádné změny v QTc intervalu. Pokud je flukonazol podáván v dávce 400 mg nebo 800 mg denně souběžně s terfenadinem, dochází k signifikantnímu vzestupu plazmatických hladin terfenadinu. Užívání flukonazolu v dávce 400 mg a vyšší v kombinaci s terfenadinem je tedy kontraindikováno (viz bod 4.3). Při souběžném podávání flukonazolu v dávce pod 400 mg v kombinaci s terfenadinem je třeba pacienta pečlivě sledovat.

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

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

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

Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky nelze doporučit:

Halofantrin: Flukonazol může vzhledem k inhibičnímu účinku na CYP3A4 zvýšit plazmatické koncentrace halofantrinu. Současné podání flukonazolu a halofantrinu může 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.).

Současné podávání, které má být používáno s opatrností:

Amiodaron: Současné podávání flukonazolu s amiodaronem může způsobit prodloužení QT intervalu. Opatrnosti je třeba, je-li nutné současné užívání flukonazolu a amiodaronu, zejména u vysoké dávky flukonazolu (800 mg).

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

Účinek jiných 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 dávek flukonazolu.

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

Hydrochlorothiazid: Ve farmakokinetické interakční studii současné podávání hydrochlorothiazidu v opakovaných dávkách zdravým dobrovolníkům užívajícím flukonazol zvýšilo plazmatickou koncentraci flukonazolu o 40 %. Účinek v tomto rozsahu by neměl u subjektů užívajících současně diuretika vyžadovat změnu dávkování flukonazolu.

Účinek flukonazolu na jiné léčivé přípravky

Flukonazol je středně silným inhibitorem isoenzymů cytochromu P450 (CYP) 2C9 a 3A4. Flukonazol je rovněž silným inhibitorem CYP2C19. Vedle níže pozorovaných/zaznamenaných interakcí existuje riziko zvýšených plazmatických koncentrací jiných sloučenin metabolizovaných enzymy CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 a podávaných současně 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 současné 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. Dávka amitriptylinu/nortriptylinu může být upravena, pokud je to nezbytné.

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

Antikoagulancia: Po uvedení přípravku na trh, stejně jako u ostatních azolových antimykotik, byly hlášeny krvácivé příhody (podlitiny, epistaxe, krvácení do gastrointestinálního traktu, hematurie a melena). Tyto nežádoucí účinky byly důsledkem prodloužení protrombinového času u pacientů užívajících flukonazol současně s warfarinem. Během současné léčby flukonazolem a warfarinem se prodloužil protrombinový čas až na dvojnásobek, pravděpodobně v důsledku inhibice metabolismu warfarinu prostřednictvím CYP2C9. Protrombinový čas u pacientů užívajících antikoagulancia kumarinového nebo indanedionového typu současně s flukonazolem má být pečlivě monitorován. Úprava dávky antikoagulancia může být nezbytná.

Krátkodobě působící benzodiazepiny, např. midazolam, triazolam: Po perorálním podávání midazolamu způsoboval flukonazol významné zvýšení koncentrace midazolamu s následnými psychomotorickými účinky. Současné užívání flukonazolu 200 mg a midazolamu 7,5 mg perorálně zvýšilo AUC i poločas midazolamu na 3,7násobek respektive 2,2násobek. Flukonazol 200 mg denně podávaný současně s triazolamem 0,25 mg perorálně zvýšil AUC i poločas triazolamu na 4,4násobek respektive 2,3násobek. Zvýšené a prodloužené účinky triazolamu byly pozorovány při současné 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: Bylo pozorováno, že flukonazol inhibuje metabolismus karbamazepinu a zvyšuje koncentrace karbamazepinu v séru o 30 %. Existuje riziko rozvoje toxicity karbamazepinem. Úprava dávky karbamazepinu může být nezbytná v závislosti na koncentraci/účinku.

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

Celecoxib: Během současné 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.

Cyklofosamid: Kombinovaná léčba s cyklofosamidem 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 reduktázy: Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje (v závislosti na dávce), pokud se flukonazol podává současně s inhibitory HMG-CoA reduktázy, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 jako např. atorvastatin a simvastatin nebo CYP2C9 jako je fluvastatin (snížený jaterní metabolismus statinů). 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 reduktázy je nutné ukončit, pokud je pozorováno výrazné zvýšení hladiny kreatinkinázy nebo je stanovena nebo se předpokládá myopatie/rhabdomyolýza. Mohou být nezbytné nižší dávky inhibitorů HMG-CoA reduktázy, 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 používání inhibitoru a zajistěte pečlivé klinické sledování.

Ivakaftor (samotný nebo v kombinaci s léky stejné terapeutické skupiny): Současné podávání s ivakaftorem, transmembránovým regulátorem vodivosti 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; současné podávání obou léků není doporučováno. Pokud je kombinace nevyhnutelná, omezte dávku olaparibu na 200 mg dvakrát denně.

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

Cyklosporin: Flukonazol významně zvyšuje koncentraci a AUC cyklosporinu. Během současného 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 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 mají být sníženy 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 neustále 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 (NSAID): Při současném podávání flurbiprofenu s flukonazolem, byly C_{max} a AUC flurbiprofenu zvýšeny o 23 % respektive 81 %, v porovnání s podáváním samotného flurbiprofenu. Podobně se C_{max} a AUC farmakologicky aktivního isomeru [S-(+)-ibuprofen] zvýšilo o 15 %, respektive o 82 %, když se flukonazol podával současně s racemickým ibuprofenem (400 mg) ve srovnání 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 souvisejících s NSAID. Úprava dávky NSAID může být nezbytná.

Fenytoin: Flukonazol inhibuje hepatický metabolismus fenytoinu. Současné 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 intoxikaci fenytoinem.

Prednison: Byl hlášen případ, kdy u pacienta po transplantaci jater, který byl léčen prednisonem, došlo k rozvoji akutní adrenokortikální nedostatečnosti 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 musí být po vysazení flukonazolu pečlivě sledována možnost vzniku adrenokortikální nedostatečnosti.

Rifabutin: Flukonazol zvyšuje koncentraci rifabutinu v séru vedoucí 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 hepatálního metabolismu sachinaviru prostřednictvím CYP3A4 a inhibicí P-glykoproteinu. Interakce se sachinarem/ritonavirem nebyla studována a může být klinicky významná. Úprava dávky sachinaviru může být nezbytná.

Deriváty sulfonfylmočoviny: Flukonazol u zdravých dobrovolníků prodlužoval plazmatický poločas současně podávaných perorálních derivátů sulfonfylmočoviny (např. chlorpropamid, glibenklamid, glipizid a tolbutamid). Při souběžném podávání je nutná častá kontrola glykemie a doporučuje se případné snížení dávky sulfonfylmočoviny.

Theofylin: V placebem kontrolované studii vzájemných interakcí vedlo podávání 200 mg flukonazolu po 14 dní k 18% poklesu střední 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 jeho dávku, pokud k takovým projevům dojde.

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

Tolvaptan: Při současném podávání tolvaptanu, substrátu CYP3A4, s flukonazolem, středně silným inhibitorem CYP3A4, se významně zvyšuje expozice tolvaptanu (200 % v AUC; 80 % v C_{max}), což s sebou nese riziko významného zvýšení nežádoucích účinků, zejména významné diurézy, dehydratace a akutního selhání ledvin. V případě souběžného užívání má být dávka tolvaptanu snížena podle pokynů uvedených v preskripční informaci tolvaptanu a pacient má být často sledován kvůli případným nežádoucím účinkům spojeným 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): Současné 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_{τ} 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 nezbytné 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 observační studií vyplývá zvýšené riziko spontánního potratu u žen léčených flukonazolem během prvního trimestru 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. Přízpůsobené 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 nesmí být podáván těhotným, pokud to není nezbytně nutné.

Flukonazol ve vysokých dávkách a/nebo v prodlouženém režimu léčby se nesmí 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 jednorázové dávce 150 mg flukonazolu. Kojení se nedoporučuje po opakovaném podání nebo po vysoké dávce flukonazolu. Mají být vzaty v úvahu vývojové a zdravotní přínosy kojení spolu s klinickou potřebou matky pro léčbu přípravkem Fluconazol Kabi a jakékoliv potenciální nežádoucí účinky přípravku Fluconazol Kabi na kojené dítě nebo na zdravotní stav 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 flukonazolu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly prováděny. Pacienti mají být upozorněni na možné závratě nebo záchvaty (viz bod 4.8) při užívání přípravku Fluconazol Kabi a nemají řídit ani obsluhovat 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 flukonazolem 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 a 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, závratě, odchylky ve vnímání chuti	Třes	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo		
Srdeční poruchy			<i>Torsades de pointes</i> (viz bod 4.4), prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4)	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, zvracení, průjem, nauzea	Konstipace, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech		
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina alaninaminotransferáz y (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), zvýšená hladina bilirubinu (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)	Vyrážka po podání léku* (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 generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4), exfoliativní	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

			dermatitida, angioedém, otok v obličeje, alopecie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, malátnost, astenie, horečka		

*Včetně fixního lékového exantému

Pediatrická populace:

Charakter a výskyt nežádoucích účinků a laboratorních abnormalit zaznamenaných v průběhu klinických studií u dětí 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 je indikována 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 -lanosterol demethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní 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 specifitu 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 antipyrenem ukazují, že jedna ani více 50mg dávek flukonazolu neovlivňuje metabolismus této látky.

Citlivost *in vitro*

In vitro, flukonazol vykazuje antimykotický účinek vůči většině klinicky běžných druhů *kandid* (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 epidemiologická mezní hodnota (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*.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že existuje korelace mezi hodnotami minimálních inhibičních koncentrací (MIC) a účinností vůči experimentálním mykózám vyvolaným *Candida* spp. 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 druhů rodu *Candida* jinými 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 vnitřně rezistentních (*C. krusei*) nebo nově se objevujících (*C. auris*) druhů rodu *Candida* zcela objasněny.

Hraniční hodnoty MIC (podle EUCAST):

Na základě analýzy farmakokinetických a 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 rational document (2020) - verze 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 údajů PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů, a na hraniční hodnoty závislé na druhu kandid pro druhy nejčastěji vyvolávající klinické infekce. Tyto hraniční hodnoty jsou uvedeny níže:

Antimykotikum	Hraniční hodnoty závislé na druhu kandid ($S \leq R >$ [mg/l])						Hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé ^A ($S \leq R >$ [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 údajů PK/PD 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 neodpovídá na léčbu tímto antimykotikem.

* = 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 po intravenózní aplikaci. Současné podání s jídlem perorální absorpci neovlivní. Po podání na lačno se vrchol plazmatické koncentrace objeví za 30 až 90 minut. Plazmatické koncentrace jsou úměrné podané dávce. Devadesátiprocentní hladiny v ustáleném stavu je dosaženo za 4–5 dnů po opakovaném podání jedné denní dávky. Podání iniciační dávky (první den léčby) ve výši dvojnásobku obvyklé denní dávky umožní dosáhnout devadesátiprocentní hladiny rovnovážného stavu již do druhého dne léčby.

Distribuce

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, v mozkomíšním moku dosahují u pacientů s mykotickou meningitidou přibližně 80 % plazmatické hladiny.

Vysokých koncentrací v kůži, vyšších než v séru, dosahuje flukonazol ve stratum corneum, epidermis a dermis a ve vylučovaném potu. Akumuluje se ve stratum corneum. Při jedné denní dávce 50 mg 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 1x týdně byla 4,05 $\mu\text{g/g}$ ve zdravých nehtech a 1,8 $\mu\text{g/g}$ v postižených nehtech. Hladina flukonazolu byla v nehtech měřitelná ještě 6 měsíců po ukončení léčby.

Biotransformace

Flukonazol je metabolizován pouze v malé míře. U 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

Plazmatický poločas eliminace je přibližně 30 hodin. Nejvýznamnější exkreční cestou jsou ledviny; asi 80 % podané dávky se vylučuje do moči v nezměněné podobě. Clearance flukonazolu je přímo úměrná clearance kreatininu. Církulující metabolity nebyly prokázány.

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

Farmakokinetika u poruchy funkce ledvin

U pacientů se závažnou renální nedostatečností, (GFR < 20 ml/min) je biologický poločas zvýšen z 30 na 98 hodin. Z tohoto důvodu je potřeba snížit dávku. Flukonazol je odstraněn hemodialýzou a v menší míře peritoneální dialýzou. Po 3hodinové hemodialýze je z krve odstraněno asi 50 % flukonazolu.

Farmakokinetika během kojení

Farmakokinetická studie na 10 kojících ženách, které dočasně nebo natrvalo přestaly kojit svoje děti, hodnotila koncentrace flukonazolu v plazmě a mateřském mléce po dobu 48 hodin po podání jedné dávky flukonazolu v dávce 150 mg. Flukonazol byl detekován v mateřském mléce v průměrné koncentraci odpovídající přibližně 98 % koncentrace v mateřské plazmě. Průměrná vrcholová koncentrace v mateřském mléce byla 2,61 mg/l 5,2 hodiny po podání dávky. Odhadovaná denní dávka flukonazolu pro dítě z mateřského mléka (za předpokladu průměrné spotřeby mléka 150 ml/kg/den) na základě průměrné maximální koncentrace v mléce je 0,39 ml/kg/den, což je přibližně 40 % doporučené novorozenecké dávky (<2 týdny věku) nebo 13 % doporučené kojenecké dávky k léčbě 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. Data z 1 studie nelze interpretovat vzhledem ke změnám v podávané formě přípravku během studie. Dodatečná data byla dostupná ze studie ze soucitu.

Po podání 2–8 mg/kg flukonazolu dětem ve věku od 9 měsíců do 15 let, byla zjištěna AUC asi 38 µg.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 jednotlivé 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 900 g (rozmezí 750–1100 g). 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 (µg.hod/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 provedena 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 µg/ml a nastala za 1,3 hodiny po podání dávky. Průměrná AUC byla 76,4 ± 20,3 µg.hod/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 látky 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 2–7x 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, s/nebo bez metabolické aktivace, byl negativní v testech mutagenity u 4 kmenů *Salmonella typhimurium* a v systému myšního lymfomu L5178Y. Cytogenetické studie *in vivo* (buňky myši kostní dřeně po perorálním podání flukonazolu) a *in vitro* (lidské lymfocyty vystavené flukonazolu v dávce 1000 µg/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 kranio-faciální osifikace.

Při perorálních dávkách 20 mg/kg se mírně opožďoval začátek porodu a při intravenózních dávkách 20 mg/kg a 40 mg/kg byly u několika samic pozorovány funkční poruchy děložních kontrakcí a prodloužení porodu. Porodní poruchy způsobily mírný nárůst počtu mrtvě narozených mláďat a snížení míry přežití novorozených mláďat při těchto dávkách. Ovlivnění porodu potkanů souvisí s druhově specifickým snížením hladiny 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

Chlorid sodný

Voda pro injekci

Kyselina chlorovodíková nebo hydroxid sodný k úpravě pH

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené

LDPE lahve (KabiPac®): 3 roky

Polyolefinový vak (freeflex®): 2 roky

Po otevření

Roztok musí být použit okamžitě.

Po naředění

Naředění před podáním není nutné.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, je doba a podmínky uchovávání před použitím plně v zodpovědnosti uživatele a normálně by neměla přesáhnout 24 hodin při teplotě 2–8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Polyolefinový vak (freeflex®): Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

LDPE lahve (KabiPac®): Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení nebo otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Infuzní roztok je dodáván v LDPE lahvích (KabiPac®) nebo v polyolefinových vacích (freeflex®).

Velikost balení

50ml lahve nebo 50ml vaky (100 mg flukonazolu) v balení po 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 nebo 60

100ml lahve nebo 100ml vaky (200 mg flukonazolu) v balení po 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 nebo 60

200ml lahve nebo 200ml vaky (400 mg flukonazolu) v balení po 1, 10, 20, 25, 30 nebo 40

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok se musí před použitím zkontrolovat vizuálně, použít lze pouze čiré roztoky bez viditelných částic. Nepoužívejte roztok, je-li lahev/vak porušen.

Intravenózní infuze flukonazolu je kompatibilní s následujícími infuzními roztoky:

- 20% roztok glukózy
- Ringerův roztok
- Hartmannův roztok (Ringer-laktátový roztok)
- Chlorid draselný v 5% roztoku glukózy
- 4,2% roztok hydrogenuhličitanu sodného
- 0,9% roztok chloridu sodného (9 mg/ml)

Flukonazol může být podán infuzí infuzním setem společně s jedním z výše uvedených roztoků. Přestože nebyl pozorován vznik inkompatibilit, před podáním infuze se nedoporučuje míchání přípravku s jinými léčivými přípravky.

Infuzní roztok je určen pouze k jednorázovému použití. Po použití odborně zlikvidujte lahev/vak a jakékoli zbylé množství roztoku.

Nařazení musí být provedeno za aseptických podmínek. Před použitím musí být roztok vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice a zda není zbarven. Roztok smí být použit pouze, pokud je čirý a bez viditelných částic.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o, Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

26/374/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 5. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 7. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 3. 2024