

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fluconazole Vitabalans 150 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 150 mg flukonazolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biela, vypuklá tableta v tvare kapsuly s deliacou ryhou na jednej strane. Rozmery tablety: šírka 7,5 mm, dĺžka 18mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fluconazole Vitabalans je indikovaný pri nasledujúcich mykotických infekciách (pozri časť 5.1).

Fluconazole Vitabalans je indikovaný u dospelých na liečbu:

- kryptokokovej meningitídy (pozri časť 4.4),
- kokcidioidomykózy (pozri časť 4.4),
- invazívnej kandidózy,
- kandidózy slizníc vrátane orofaryngálnej, ezofágovej kandidózy, kandidúrie a chronickej mukokutánnej kandidózy,
- chronickej orálnej atrofickej kandidózy (zápalov sprevádzajúcich umelé náhrady chrupu), keď dentálna hygiena a lokálna liečba nie sú dostatočné,
- akútnej alebo recidivujúcej vaginálnej kandidózy; keď lokálna liečba nie je vhodná,
- kandidovej balanitídy, keď lokálna liečba nie je vhodná,
- dermatomykózy vrátane tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor a kožných kandidových infekcií, keď je indikovaná systémová liečba,
- tinea unguium (onychomykózy), keď sa iné liečivá nepovažujú za vhodné.

Fluconazole Vitabalans je indikovaný u dospelých na profylaxiu:

- relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidív,
- relapsu orofaryngálnej alebo ezofágovej kandidózy u pacientov infikovaných HIV, ktorí majú vysoké riziko už prekonaného relapsu,
- na zníženie výskytu recidivujúcej vaginálnej kandidózy (4 alebo viac epizód za rok),
- kandidových infekcií u pacientov s dlhodobou neutropéniou (ako sú pacienti s hematologickými malígnymi ochoreniami, ktorí dostávajú chemoterapiu alebo pacienti, ktorí podstupujú transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek kostnej drene (pozri časť 5.1)).

Fluconazole Vitabalans je indikovaný u novorodencov narodených v termíne, dojčiat, batoliat, detí a dospievajúcich vo veku od 0 do 17 rokov:

Fluconazole Vitabalans sa používa na liečbu kandidózy slizníc (orofaryngálnej, ezofágovej), invazívnej kandidózy, kryptokokovej meningitídy a na profylaxiu kandidových infekcií u imunokompromitovaných pacientov. Fluconazole Vitabalans sa môže používať na udržiavaciu liečbu na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom recidív (pozri časť 4.4).

Liečba sa môže začať skôr, než sú známe výsledky kultivácie a iných laboratórnych vyšetrení; akonáhle sú však dostupné výsledky, má sa podľa toho upraviť liečba antiinfektívami.

Pre vhodné použitie antimykotík sa má zvážiť oficiálne odporúčanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka má vychádzať z povahy a závažnosti mykotickej infekcie. Liečba infekcií, ktoré si vyžadujú viacnásobné dávkovanie, má pokračovať, až kým klinické parametre alebo laboratórne vyšetrenia nepreukážu, že aktívna mykotická infekcia odoznela. Nedostatočná dĺžka liečby môže spôsobiť recidívu aktívnej infekcie.

Indikácie		Dávkovanie	Dĺžka liečby
Kryptokokóza	- Liečba kryptokokovej meningitídy	Nasycovacia dávka: 1. deň 400 mg Nasledujúca dávka: 200 mg až 400 mg raz denne	Zvyčajne aspoň 6 až 8 týždňov. Pri život ohrozujúcich infekciách sa denná dávka môže zvýšiť na 800 mg.
	- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidívy	200 mg raz denne	Neobmedzená pri dennej dávke 200 mg
Kokcidioidomykóza		200 mg až 400 mg raz denne	11 mesiacov až do 24 mesiacov alebo dlhšie v závislosti od pacienta. Pri niektorých infekciách a zvlášť pri meningálnom ochorení sa môže zvážiť denná dávka 800 mg.
Invazívna kandidóza		Nasycovacia dávka: 1. deň 800 mg Nasledujúca dávka: 400 mg raz denne	Vo všeobecnosti je odporúčaná dĺžka liečby kandidémie 2 týždne po prvom negatívnom výsledku krvnej kultivácie a ústupe prejavov a symptómov charakteristických pre kandidémiu.
Liečba kandidózy slizníc	- Orofaryngeálna kandidóza	Nasycovacia dávka: 1. deň 200 mg až 400 mg Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg raz denne	7 až 21 dní (až kým orofaryngeálna kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie liečby sa môže použiť u pacientov so závažne oslabenou funkciou imunitného systému.
	- Ezofágová kandidóza	Nasycovacia dávka: 1. deň 200 mg až 400 mg Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg raz denne	14 až 30 dní (až kým ezofágová kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie liečby sa môže použiť u pacientov so závažne oslabenou funkciou imunitného systému.
	- Kandidúria	200 mg až 400 mg raz denne	7 až 21 dní. Dlhšie obdobie liečby sa môže použiť u pacientov so

			závažne oslabenou funkciou imunitného systému.
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg raz denne	14 dní
	- Chronická mukokutánna kandidóza	50 mg až 100 mg raz denne	Až do 28 dní. Dlhšie obdobie závisí od závažnosti infekcie, ako aj od základnej imunokompromitácie a infekcie.
Prevenia relapsu kandidózy slizníc u pacientov infikovaných HIV, ktorí majú vysoké riziko už prekonaného relapsu	- Orofaryngeálna kandidóza	100 mg až 200 mg raz denne alebo 200 mg 3 krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
	- Ezofágová kandidóza	100 mg až 200 mg raz denne alebo 200 mg 3 krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
Genitálna kandidóza	- Akútna vaginálna kandidóza - Kandidová balanitída	150 mg	Jednorazová dávka
	- Liečba a profylaxia recidivujúcej vaginálnej kandidózy (4 alebo viac epizód za rok)	150 mg každý tretí deň, celkovo 3 dávky (1., 4., a 7. deň), potom nasleduje udržiavacia dávka 150 mg raz týždenne	Udržiavacia dávka: 6 mesiacov
Dermatomykóza	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - kandidové infekcie	150 mg raz týždenne alebo 50 mg raz denne	2 až 4 týždne, <i>tinea pedis</i> môže vyžadovať liečbu až do 6 týždňov
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg až 400 mg raz týždenne	1 až 3 týždne
		50 mg raz denne	2 až 4 týždne
	- <i>tinea unguium (onychomykóza)</i>	150 mg raz týždenne	Liečba má pokračovať až, kým infikovaný necht nie je nahradený novým (narastie necht, ktorý nie je infikovaný). Rast nových nechtov na rukách trvá obvykle 3 až 6 mesiacov a na nohách 6 až 12 mesiacov. Rýchlosť rastu však môže byť veľmi individuálna a závisí od veku. Po úspešnej liečbe dlhodobej chronickej infekcie nechty ostávajú niekedy zdeformované.
Profylaxia kandidovej infekcie u pacientov s dlhodobou neutropéniou		200 mg až 400 mg raz denne	Liečba má začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať ešte 7 dní po vyliečení neutropénie potom, čo počet neutrofilov stúpne nad 1000 buniek/mm ³ .

Osobitné skupiny pacientovStaršie osoby

Dávkovanie sa má upraviť podľa funkcie obličiek (pozri „Porucha funkcie obličiek“).

Porucha funkcie obličiek

Fluconazole Vitabalans sa vylučuje prevažne močom a to ako nezmenená forma liečiva. Pri liečbe jendorazovou dávkou nie sú potrebné žiadne úpravy dávky. Pacientom (vrátane pediatrickej populácie) s poruchou funkcie obličiek, ktorí majú užívať opakované dávky flukonazolu, sa má podať začiatková dávka

50 mg až 400 mg v závislosti od odporúčanej dennej dávky pre danú indikáciu. Po tejto začiatočnej nasycovacej dávke sa má denná dávka (podľa indikácie) upraviť podľa nasledujúcej tabuľky:

Klírens kreatinínu (ml/min)	Percento odporúčanej dávky
>50	100 %
≤50 (bez hemodialýzy)	50 %
Hemodialýza	100 % po každej hemodialýze

Hemodialyzovaní pacienti majú dostať po každej hemodialýze 100 % odporúčanej dávky; počas dní, keď nepodstupujú dialýzu, majú pacienti dostávať zníženú dávku podľa ich klírensu kreatinínu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sú dostupné obmedzené údaje, preto sa má flukonazol podávať u pacientov s dysfunkciou pečene s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Maximálna denná dávka 400 mg sa u pediatrickej populácii nesmie prekročiť.

Dĺžka liečby, tak ako pri podobných infekciách u dospelých, závisí od klinickej a mykologickej odpovede. Fluconazole Vitabalans sa podáva ako jednorazová denná dávka.

Dávkovanie u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek, pozri v časti „*Porucha funkcie obličiek*“. Farmakokinetika flukonazolu sa u pediatrickej populácii s renálnou insuficienciou neskúmala („Novorodenci narodení v termíne“, u ktorých sa často vyskytuje predovšetkým nezrelosť obličiek, pozri nižšie).

Dojčatá, batolátá a staršie deti (vo veku od 28. dňa do 11 rokov):

<u>Indikácia</u>	<u>Dávkovanie</u>	<u>Odporúčania</u>
- Kandidóza slizníc	Začiatočná dávka: 6 mg/kg Nasledujúca dávka: 3 mg/kg raz denne	Prvý deň liečby sa má podať začiatočná dávka, aby sa rýchlejšie dosiahli rovnovážne hladiny
- Invazívna kandidóza - Kryptokoková meningitída	Dávka: 6 až 12 mg/kg raz denne	Závisí od závažnosti ochorenia
- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom recidívy	Dávka: 6 mg/kg raz denne	Závisí od závažnosti ochorenia
- Profylaxia <i>Candidy</i> u imunokompromitovaných pacientov	Dávka: 3 až 12 mg/kg raz denne	Závisí od závažnosti a trvania vyvolanej neutropénie (pozri Dávkovanie u dospelých)

Dospievajúci (vo veku od 12 do 17 rokov):

Je potrebné, aby predpisujúci lekár posúdil v závislosti od telesnej hmotnosti a pubertálneho vývoja, ktoré dávkovanie (pre dospelých alebo deti) je najvhodnejšie. Klinické údaje naznačujú, že deti dosahujú vyšší klírens flukonazolu, ako klírens pozorovaný u dospelých. Dávka 100, 200 a 400 mg u dospelých zodpovedá dávke 3, 6 a 12 mg/kg u detí na dosiahnutie porovnateľnej systémovej expozície.

Bezpečnosť a účinnosť pre indikáciu genitálnej kandidózy u pediatrickej populácie nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje pre ostatné pediatrické indikácie sú opísané v časti 4.8. Ak je liečba u dospievajúcich (vo veku od 12 do 17 rokov) nevyhnutná, dávkovanie má byť rovnaké ako u dospelých.

Novorodenci narodení v termíne (vo veku 0 až 27 dní):

U novorodencov prebieha vylučovanie flukonazolu pomaly. Existuje len málo farmakokinetických údajov, ktoré podporujú toto dávkovanie u novorodencov narodených v termíne (pozri časť 5.2).

<u>Veková skupina</u>	<u>Dávkovanie</u>	<u>Odporúčania</u>
Novorodenci narodení v termíne (0 až 14 dní)	Rovnaká dávka v mg/kg ako u dojčiat, batoliat a detí, sa má podať každých 72 hodín	Maximálna dávka 12 mg/kg podaná každých 72 hodín sa nesmie prekročiť.
Novorodenci narodení v termíne (od 15 do 27 dní)	Rovnaká dávka v mg/kg ako u dojčiat, batoliat a detí sa má podať každých 48 hodín	Maximálna dávka 12 mg/kg podaná každých 48 hodín sa nesmie prekročiť.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Flukonazol sa môže podávať perorálne alebo intravenóznou infúziou, cesta podania závisí od klinického stavu pacienta. Pri prechode z intravenózneho spôsobu podávania na perorálny, alebo naopak, nie je potrebné meniť dennú dávku.

Dostupné sily tabliet nie sú vhodné na liečbu u detí, ktoré nedokážu prehltnúť tablety, ani na podávanie dávok nižších ako 75 mg. Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch sa má použiť najvhodnejšia lieková forma. Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu a silu podľa veku, telesnej hmotnosti a dávky. Všetky odporúčané dávky nie je možné dosiahnuť pomocou Fluconazole Vitabalans. Má sa skontrolovať dostupnosť iných liekov obsahujúcich rozdielne množstvá flukonazolu.

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Na základe výsledkov interakčnej štúdie pri podávaní viacnásobných dávok je súbežné podávanie terfenadínu kontraindikované u pacientov užívajúcich viacnásobné dávky Fluconazolu Vitabalans 400 mg denne alebo vyššie dávky. Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a ktoré sa metabolizujú pomocou cytochrómu P450 (CYP) 3A4, ako sú cisaprid, astemizol, pimozid, chinidín a erytromycín, je u pacientov užívajúcich flukonazol kontraindikované (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tinea capitis

Flukonazol bol skúmaný na liečbu *tinea capitis* u detí. Nepreukázal lepšie výsledky ako griseofulvín a celková miera úspešnosti bola menej ako 20 %. Preto sa Fluconazole Vitabalans nemá používať na liečbu *tinea capitis*.

Kryptokokóza

Dôkazy o účinnosti flukonazolu pri liečbe kryptokokózy na iných miestach (napr. pľúcnej a kožnej kryptokokózy) sú obmedzené, čo neumožňuje dávať odporúčania pre dávkovanie.

Hlboké endemické mykózy

Dôkazy o účinnosti flukonazolu pri liečbe iných foriem endemických mykóz, ako sú *parakocidioidomykóza*, *lymfokutánna sporotrichóza* a *histoplazmóza* sú obmedzené, čo neumožňuje dávať špecifické odporúčania pre dávkovanie.

Renálny systém

Fluconazole Vitabalans sa má podávať s opatrnosťou pacientom s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Nedostatočnosť nadobličiek

Je známe, že ketokonazol spôsobuje nedostatočnosť nadobličiek, a to by sa tiež mohlo javiť ako použiteľné pre flukonazol, hoci len zriedkavo. Nedostatočnosť nadobličiek súvisiaca so súbežnou liečbou prednizónom, pozri časť 4.5 „**Účinok flukonazolu na iné lieky**“.

Hepatobiliárny systém

Fluconazole Vitabalans sa má podávať s opatrnosťou pacientom s poruchou funkcie pečene.

Fluconazole Vitabalans sa spájal so zriedkavými prípadmi závažnej hepatálnej toxicity vrátane úmrtí, hlavne u pacientov so závažným základným ochorením. V prípadoch hepatotoxicity súvisiacej s flukonazolom sa nepozoroval žiaden súvis s celkovou dennou dávkou, dĺžkou liečby, pohlavím, ani vekom pacienta. Po ukončení liečby boli prejavy hepatotoxicity súvisiace s flukonazolom zvyčajne reverzibilné.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby flukonazolom objavia zvýšené hodnoty z vyšetrení funkcie pečene, musia byť dôkladne monitorovaní kvôli možnému vzniku závažnejšieho poškodenia pečene.

Pacient má byť informovaný o príznakoch, ktoré poukazujú na závažný účinok na funkciu pečene (závažná asténia, anorexia, pretrvávajúca nauzea, vracanie a žltacka). Liečba flukonazolom sa má okamžite prerušiť a pacient sa má poradiť s lekárom.

Kardiovaskulárny systém

Niektoré azoly, vrátane flukonazolu, súviseli s predĺžením QT intervalu na elektrokardiograme. Flukonazol spôsobuje predĺženie QT intervalu prostredníctvom inhibície rektifikačného draslíkového kanála (I_{Kr}). Predĺženie QT intervalu spôsobené inými liekmi (ako amiodarón) môže byť zosilnené prostredníctvom inhibície cytochrómu P450 (CYP) 3A4. Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich flukonazol hlásené veľmi zriedkavé prípady predĺženia QT intervalu a *torsades de pointes*. Tieto hlásenia zahŕňali ťažko chorých pacientov s viacerými rizikovými faktormi pre vznik týchto porúch, ako sú ochorenie srdca charakterizované zmenou jeho anatomických štruktúr, nezvyčajné hodnoty elektrolytov a súbežná liečba, ktoré sa mohli podieľať na ich vzniku. U pacientov s hypokaliémiou a pokročilým srdcovým zlyhávaním je zvýšené riziko vzniku život ohrozujúcich ventrikulárnych arytmií a *torsades de pointes*.

Fluconazole Vitabalans sa má podávať s opatrnosťou pacientom s potenciálne proarytmogénnymi stavmi.

Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a ktoré sa metabolizujú pomocou cytochrómu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Halofantrín

Zistilo sa, že halofantrín v odporúčanej terapeutickej dávke predlžuje QTc interval a je substrátom CYP3A4. Súbežné podávanie flukonazolu a halofantrínu sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Kožné reakcie

Počas liečby flukonazolom boli u pacientov zriedkavo zaznamenané exfoliatívne kožné reakcie, ako Stevensov–Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Boli hlásené liekové reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS). Pacienti s AIDS sú náchylnejší na vznik závažných kožných reakcií na mnohé lieky. Ak sa u pacienta liečeného na povrchovú mykotickú infekciu vyskytne vyrážka, ktorá môže súvisieť s flukonazolom, je potrebné liečbu týmto liekom prerušiť. Ak sa vyrážka objaví u pacientov s invazívnou/systémovou mykotickou infekciou, pacienti majú byť dôkladne monitorovaní a liečba flukonazolom sa má prerušiť, ak sa objavia bulózne lézie alebo multiformný erytém.

Precitlivosť

V zriedkavých prípadoch bola hlásená anafylaxia (pozri časť 4.3).

Cytochróm P450

Flukonazol je stredne silný inhibitor CYP2C9 a CYP3A4. Flukonazol je tiež silným inhibítorom CYP2C19. Pacienti liečení flukonazolom, ktorí sú súbežne liečení liekmi s úzkou terapeutickou šírkou metabolizovanými prostredníctvom CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, majú byť monitorovaní (pozri časť 4.5).

Terfenadín

Súbežné podávanie flukonazolu v denných dávkach nižších ako 400 mg a terfenadínu má byť dôkladne monitorované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Kandidóza

Štúdie preukázali zvyšujúcu sa prevalenciu infekcií inými druhmi *Candida* ako *C. albicans*. Často sú inherentne rezistentné (napr. *C. krusei* a *C. auris*) alebo vykazujú zníženú citlivosť na flukonazol (*C. glabrata*). Takéto infekcie môžu sekundárne vyžadovať alternatívnu antimykotickú liečbu po zlyhaní liečby. Preto sa predpisujúcim lekárom odporúča, aby zohľadnili prevalenciu rezistencie na flukonazol u rôznych druhov *Candida*.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi je kontraindikované:

Cisaprid: Boli hlásené prípady srdcových príhod vrátane *torsades de pointes* u pacientov, ktorým bol flukonazol podávaný súbežne s cisapridom. Kontrolovaná štúdia ukázala, že súbežné podávanie flukonazolu 200 mg raz denne a cisapridu 20 mg štyrikrát denne spôsobilo významné zvýšenie plazmatických koncentrácií cisapridu a predĺženie QTc intervalu. Súbežná liečba s flukonazolom a cisapridom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Terfenadín: Kvôli výskytu závažných dysrytmií srdca v dôsledku predĺženia QTc intervalu u pacientov, ktorí užívali azolové antimykotiká spolu s terfenadínom, sa vykonali interakčné štúdie. V jednej štúdii s dennou dávkou 200 mg flukonazolu sa predĺženie QTc intervalu nepotvrdilo. V ďalšej štúdii s dennou dávkou 400 mg a 800 mg flukonazolu sa preukázalo, že flukonazol v dávke 400 mg denne alebo viac významne zvyšuje plazmatické hladiny súbežne užívaného terfenadínu. Súbežná liečba flukonazolu v dávke 400 mg alebo viac spolu s terfenadínom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie flukonazolu v dávkach nižších ako 400 mg denne spolu s terfenadínom sa má dôkladne sledovať.

Astemizol: Súbežné podávanie flukonazolu s astemizolom môže znížiť klírens astemizolu. Z toho vyplývajúce zvýšenie plazmatických koncentrácií astemizolu môže spôsobiť predĺženie QT intervalu a zriedkavý výskyt *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a astemizolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pimozid: Aj keď sa nevykonali žiadne *in vivo* a *in vitro* štúdie, súbežné podanie flukonazolu s pimozidom môže mať za následok inhibíciu metabolizmu pimozidu. Zvýšené plazmatické koncentrácie pimozidu môžu spôsobiť predĺženie QT intervalu a zriedkavý výskyt *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a pimozidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Chinidín: Aj keď sa nevykonali žiadne *in vivo* a *in vitro* štúdie, súbežné podanie flukonazolu s chinidínom môže mať za následok inhibíciu metabolizmu chinidínu. Použitie chinidínu sa spája s predĺžením QT intervalu a zriedkavému výskytu *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a chinidínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Erytromycín: Súbežné použitie flukonazolu a erytromycínu má potenciál zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*) a následne náhlejšej srdcovej smrti. Súbežné podávanie flukonazolu a erytromycínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi nie je možné odporučiť:

Halofantrín: Flukonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie halofantrínu v dôsledku inhibičného účinku na CYP3A4. Súbežné použitie flukonazolu a halofantrínu má potenciál zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*) a následne náhlejšej srdcovej smrti. Tejto kombinácii je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie s liekmi, ktoré vyžaduje opatrnosť:

Amiodarón: Súbežné podávanie flukonazolu s amiodarónom môže zvýšiť predĺženie QT intervalu. Opatrnosť je potrebná, ak je nevyhnutné súbežné podávanie flukonazolu a amiodarónu najmä pri vysokých dávkach flukonazolu (800 mg).

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi viedlo k opatreniam a úpravám dávky:

Účinok iných liekov na flukonazol

Rifampicín: Súbežné podávanie flukonazolu a rifampicínu viedlo k zníženiu AUC (plocha pod časovou krivkou koncentrácie) flukonazolu o 25 % a skráteniu jeho biologického polčasu o 20 %. U pacientov, ktorí súbežne užívajú rifampicín sa má zvážiť zvýšenie dávky flukonazolu.

Interakčné štúdie preukázali, že absorpcia flukonazolu po perorálnom podaní spolu s jedlom, cimetidínom, antacidami alebo po celotelovom ožiarení pri transplantácii kostnej drene nie je klinicky významne ovplyvnená.

Hydrochlórtiazid: Vo farmakokinetickej interakčnej štúdií spôsobilo súbežné podávanie viacnásobných dávok hydrochlórtiazidu zdravým dobrovoľníkom, ktorí dostávali flukonazol, zvýšenie plazmatickej koncentrácie flukonazolu o 40 %. Účinok tohto zvýšenia by si nemal vyžadovať zmenu v dávkovacom režime flukonazolu u pacientov, ktorí súbežne dostávajú diuretiká.

Účinok flukonazolu na iné lieky

Flukonazol je stredne silný inhibítor izoenzýmu 2C9 a 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Flukonazol je tiež silným inhibítorom izoenzýmu CYP2C19. Okrem nižšie uvedených pozorovaných/zaznamenaných interakcií existuje riziko zvýšenej plazmatickej koncentrácie ďalších zlúčenín metabolizovaných pomocou CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 pri ich súbežnom podávaní s flukonazolom. Preto pri použití týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť a pacienti majú byť dôkladne monitorovaní. Inhibujúci účinok flukonazolu na enzým pretrváva 4 - 5 dní po ukončení liečby flukonazolom vzhľadom na dlhý biologický polčas flukonazolu (pozri časť 4.3).

Alfentanil: Pri súbežnej liečbe flukonazolom (400 mg) a intravenózne podávaným alfentanilom (20 µg/kg) u zdravých dobrovoľníkov sa AUC₁₀ alfentanilu zvýšila 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície CYP3A4. Môže byť potrebná úprava dávky alfentanilu.

Amitriptylín, nortriptylín: Flukonazol zvyšuje účinok amitriptylínu a nortriptylínu. 5-nortriptylín a/alebo S-amitriptylín sa môžu merať na začiatku kombinovanej liečby a po jednom týždni. Dávkovanie amitriptylínu/nortriptylínu sa má v prípade potreby upraviť.

Amfotericín B: Súbežné podávanie flukonazolu a amfotericínu B u infikovaných normálnych a imunosupresívnych myší preukázalo nasledujúce výsledky: malý aditívny antimykotický účinok pri systémových infekciách s *C. albicans*, žiadne interakcie pri intrakraniálnej infekcii s *Cryptococcus neoformans* a antagonizmus oboch liekov pri systémových infekciách s *Aspergillus fumigatus*. Klinický význam výsledkov získaných v týchto štúdiách nie je známy.

Antikoagulancia: Podobne ako u iných azolových antimykotík boli na základe skúseností po uvedení lieku na trh hlásené príhody krvácania (podliatiny, epistaxa, gastrointestinálne krvácanie, hematória a meléna) v súvislosti s predĺžením protrombínového času u pacientov užívajúcich flukonazol súbežne s warfarínom. Počas súbežnej liečby flukonazolu a warfarínu sa predĺžil protrombínový čas 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície metabolizmu warfarínu prostredníctvom CYP2C9. U pacientov liečených súčasne flukonazolom a kumarínovými alebo indandiónovými antikoagulanciami sa má pozorne monitorovať protrombínový čas. Môže byť nevyhnutná úprava dávky antikoagulancia.

Benzodiazepíny (s krátkym účinkom trvania), t.j. midazolam, triazolam: Po perorálnom podaní midazolamu súbežne s flukonazolom sa podstatne zvýšili koncentrácie midazolamu a výskyt psychomotorických prejavov. Súbežné perorálne užívanie 200 mg flukonazolu a 7,5 mg midazolamu zvýšilo AUC midazolamu 3,7 násobne a biologický polčas 2,2 násobne. Súbežné perorálne užívanie flukonazolu v dávke 200 mg denne a triazolamu v dávke 0,25 mg zvýšilo AUC triazolamu 4,4 násobne a biologický polčas 2,3 násobne. Zosilnené a predĺžené účinky triazolamu sa pozorovali pri súbežnej liečbe s flukonazolom. Ak je u pacientov liečených flukonazolom súbežne nevyhnutná liečba benzodiazepínmi, má sa zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov a pacienti majú byť primerane monitorovaní.

Karbamazepín: Flukonazol inhibuje metabolizmus karbamazepínu a pozorovalo sa zvýšenie karbamazepínu v sére o 30 %. Existuje riziko vzniku toxicity spôsobenej karbamazepínom. V závislosti od nameraných koncentrácií/účinku môže byť potrebná úprava dávky karbamazepínu.

Blokátory kalciových kanálov: Určité antagonisty kalciových kanálov (nifedipín, isradipín, amlodipín, verapamil a felodipín) sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4. Flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu antagonistov kalciových kanálov. Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich udalostí.

Celekoxib: Počas súbežnej liečby flukonazolom (200 mg denne) a celekoxibom (200 mg) sa C_{max} celekoxibu zvýšila o 68 % a AUC o 134 %. Pri kombinácii s flukonazolom môže byť potrebná polovičná dávka celekoxibu.

Cyklofosfamid: Kombinovaná liečba cyklofosfamidom a flukonazolom spôsobuje zvýšenie bilirubínu a kreatinínu v sére. Táto kombinácia sa môže používať len po dôslednom zvážení rizika zvýšenia bilirubínu a kreatinínu v sére.

Fentanyl: Hlásený bol jeden fatálny prípad intoxikácie fentanylom v dôsledku možnej interakcie flukonazolu a fentanylu. Naviac sa preukázalo, že flukonazol významne oneskoril vylučovanie fentanylu u zdravých dobrovoľníkov. Zvýšená koncentrácia fentanylu môže spôsobiť útlm dýchania. Pacienti sa majú dôkladne monitorovať pre možné riziko útlmu dýchania. Môže byť potrebná úprava dávky fentanylu.

Inhibítory HMG CoA reductázy: Riziko myopatie a rbdomyolýzy sa zvyšuje, keď sa flukonazol podáva súčasne s inhibítormi HMG CoA reductázy metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4, ako sú atorvastatín a simvastatín alebo prostredníctvom CYP2C9, ako je fluvastatín. Ak je potrebná súbežná liečba, má sa u pacienta sledovať výskyt príznakov myopatie a rbdomyolýzy a má sa monitorovať kreatínkináza. Liečba inhibítormi HMG CoA reductázy sa má ukončiť, ak sa pozoruje významné zvýšenie kreatínkinázy, alebo ak sa diagnostikuje myopatia/rbdomyolýza alebo existuje podozrenie na ňu.

Ibrutinib: Stredne silné inhibítory CYP3A4, ako je flukonazol, zvyšujú plazmatické koncentrácie ibrutinibu a môžu zvyšovať riziko toxicity. Ak sa tejto kombinácii nedá vyhnúť, znížte dávku ibrutinibu na 280 mg raz denne (2 kapsuly) po dobu používania inhibítora a zabezpečte dôkladné klinické monitorovanie.

Ivakaftor: Súbežné podávanie s ivakaftorom, umocňovateľom transmembránového regulátora vodivosti pri cystickej fibróze (CFTR), zvýšilo expozíciu ivakaftoru 3-násobne a expozíciu hydroxymetylivakaftoru (MI) 1,9-násobne. Zníženie dávky ivakaftoru na 150 mg jedenkrát denne sa odporúča pacientom užívajúcim súbežne stredne silné inhibítory CYP3A, ako sú flukonazol a erytromycín.

Olaparib: Stredne silné inhibítory CYP3A4 ako flukonazol zvyšujú plazmatické koncentrácie olaparibu; súbežné používanie sa neodporúča. Ak je nevyhnutná kombinácia, obmedzte dávku olaparibu na 200 mg dvakrát denne.

Imunosupresíva (napr. cyklosporín, everolimus, sirolimus, takrolimus):

Cyklosporín: Flukonazol významne zvyšuje koncentráciu a AUC cyklosporínu. Počas súbežnej liečby flukonazolom v dávke 200 mg denne a cyklosporínom (v dávke 2,7 mg/kg/deň) došlo k 1,8-násobnému zvýšeniu AUC cyklosporínu. Táto kombinácia sa môže používať pri znížení dávky cyklosporínu v závislosti od koncentrácie cyklosporínu.

Everolimus: Hoci sa *in vivo* a *in vitro* štúdie neuskutočnili, flukonazol môže zvýšiť sérové koncentrácie everolimusu prostredníctvom inhibície CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol zvyšuje plazmatické koncentrácie sirolimusu pravdepodobne inhibovaním metabolizmu sirolimusu prostredníctvom CYP3A4 a P-glykoproteínu. Táto kombinácia sa môže používať pri úprave dávky sirolimusu v závislosti od meraní účinku/koncentrácie.

Takrolimus: Flukonazol môže zvyšovať sérové koncentrácie perorálne podávaného takrolimusu až 5-násobne v dôsledku inhibície metabolizmu takrolimusu prostredníctvom CYP3A4 v črevách. Žiadne významné farmakokinetické zmeny sa nepozorovali, keď sa takrolimus podával intravenózne. Zvýšené hladiny takrolimusu sú spájané s nefrotoxicitou. Dávka perorálne podávaného takrolimusu sa má znížiť v závislosti od koncentrácie takrolimusu.

Losartan: Flukonazol inhibuje metabolizmus losartanu na jeho aktívny metabolit (E-31 74), ktorý je zodpovedný za väčšinu antagonistického pôsobenia na receptor angiotenzínu II, ku ktorému dochádza počas liečby s losartanom. Pacientom sa má nepretržite kontrolovať ich tlak krvi.

Metadón: Flukonazol môže zvyšovať sérové koncentrácie metadónu. Môže byť nevyhnutná úprava dávky metadónu.

Nesteroidové antiflogistiká (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID): C_{max} flurbiprofenu sa zvýšila o 23 % a AUC flurbiprofenu o 81 %, keď sa podával súbežne s flukonazolom, v porovnaní s podaním flurbiprofenu samotného. Podobne sa zvýšila C_{max} farmakologicky aktívneho izoméru [S-(+)-ibuprofenu] o 15 % a jeho AUC o 82 %, keď sa flukonazol podával súbežne s racemickým ibuprofenom (400 mg), v porovnaní s podaním racemického ibuprofenu samotného.

Aj keď sa to špecificky neskúmalo, flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu iných NSAID, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP2C9 (napr. naproxén, lornoxikam, meloxikam, diklofenak). Odporúča sa časté monitorovanie nežiaducich účinkov a toxicity súvisiacej s NSAID. Môže byť potrebná úprava dávky NSAID.

Fenytoín: Flukonazol inhibuje metabolizmus fenytoínu v pečeni. Súbežné opakované intravenózne podávanie flukonazolu v dávke 200 mg a fenytoínu v dávke 250 mg spôsobuje zvýšenie AUC₂₄ fenytoínu o 75 % a C_{min} o 128 %. Pri súbežnom podávaní sa musia monitorovať hladiny koncentrácie fenytoínu v sére, aby sa predišlo toxicite fenytoínu.

Prednizón: Bol hlásený prípad, kedy sa u pacienta po transplantácii pečene liečeného prednizónom po ukončení trojmesačnej liečby flukonazolom rozvinula insuficiencia kôry nadobličiek. Ukončenie liečby flukonazolom pravdepodobne spôsobilo stimuláciu aktivity CYP3A4, ktorá spôsobila zvýšený metabolizmus prednizónu. Pacienti dlhodobo liečení flukonazolom a prednizónom majú byť po ukončení liečby flukonazolom dôkladne monitorovaní na výskyt insuficiencie kôry nadobličiek.

Rifabutín: Flukonazol zvyšuje sérové koncentrácie rifabutínu, čo spôsobuje zvýšenie AUC rifabutínu až o 80 %. U pacientov liečených súbežne flukonazolom a rifabutínom sa zaznamenali prípady uveitídy. V prípade kombinovanej liečby sa majú zväziť príznaky toxicity rifabutínu.

Sakvinavir: Flukonazol zvyšuje AUC sakvinaviru približne o 50 % a C_{max} približne o 55 % v dôsledku inhibície metabolizmu sachinaviru v pečeni prostredníctvom CYP3A4 a inhibície P-glykoproteínu.

Interakcia so sakvinavirom/ritonaviirom nebola skúmaná a môže byť výraznejšia. Môže byť potrebná úprava dávky sakvinaviru.

Deriváty sulfonylmočoviny: Flukonazol u zdravých dobrovoľníkov predlžoval sérový biologický polčas súbežne podávaných perorálnych sulfonylmočovinných antidiabetík (napr. chlórpropamidu, glibenklamidu, glipizidu, tolbutamidu). Počas súbežného podávania sa odporúča časté monitorovanie glukózy v krvi a primerané zníženie dávky sulfonylurey.

Teofylín: V placebom kontrolovanej interakčnej štúdií viedlo podanie 200 mg flukonazolu počas 14 dní k 18 % poklesu priemerného plazmatického klírensu teofylínu. Pacienti, ktorí užívajú vysoké dávky teofylínu, alebo ktorí sú z iného dôvodu vystavení väčšiemu riziku toxicity teofylínu, majú byť pri súbežnej liečbe flukonazolom sledovaní na možné prejavy teofylínovej toxicity. Liečba sa má upraviť, ak sa objavia prejavy toxicity.

Tofacitinib: K zvýšenej expozícii tofacitinibu dochádza, keď sa tofacitinib podáva súbežne s liekmi, ktoré spôsobujú stredne silnú inhibíciu CYP3A4 a silnú inhibíciu CYP2C19 (napr. s flukonazolom). Odporúča sa preto znížiť dávku tofacitinibu na 5 mg jedenkrát denne, keď sa podáva súbežne s týmito liekmi.

Vinca alkaloidy: Hoci to nebolo skúmané, flukonazol môže zvyšovať plazmatické hladiny vinca alkaloidov (napr. vinkristínu a vinblastínu) a spôsobiť neurotoxicitu, čo je možné kvôli inhibičnému účinku na CYP3A4.

Vitamín A: Na základe kazuistiky sa u jedného pacienta liečeného kombinovanou liečbou kyseliny all-trans retinovej (forma kyseliny vitamínu A) s flukonazolom, vyvinuli nežiaduce účinky súvisiace s CNS (centrálnou nervovou sústavou) vo forme pseudotumoru mozgu, ktoré po ukončení liečby flukonazolom vymizli. Túto kombináciu je možné používať, ale treba mať na pamäti výskyt nežiaducich účinkov na CNS.

Vorikonazol: (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4): Súbežné podávanie perorálneho vorikonazolu (v dávke 400 mg každých 12 hodín po dobu 1 dňa, potom v dávke 200 mg každých 12 hodín po dobu 2,5 dňa) a perorálneho flukonazolu (v dávke 400 mg 1. deň, potom 200 mg každých 24 hodín po dobu 4 dní) 8 zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia spôsobilo zvýšenie C_{max} v priemere o 57 % (90 % IS: 20 %, 107 %) a AUC_T vorikonazolu v priemere o 79 % (90 % IS: 40 %, 128 %). Znížená dávka a/alebo frekvencia podávania vorikonazolu a flukonazolu, ktorá by eliminovala tento účinok, nebola stanovená. Ak sa vorikonazol užíva následne po flukonazole, odporúča sa monitorovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s vorikonazolom.

Zidovudín: Flukonazol zvyšuje C_{max} zidovudínu o 84 % a AUC zidovudínu o 74 % v dôsledku približne 45 % poklesu klírensu perorálneho zidovudínu. Biologický polčas zidovudínu sa pravdepodobne predĺžil o približne 128 % následkom kombinovanej liečby s flukonazolom. Pacienti, ktorí užívajú túto kombináciu, majú byť monitorovaní na výskyt nežiaducich reakcií spojených so zidovudínom. Môže sa zväziť zníženie dávky zidovudínu.

Azitromycín: Otvorená, randomizovaná, trojnásobne skrížená štúdia na 18 zdravých osobách hodnotila účinok jednorazovej 1 200 mg perorálnej dávky azitromycínu na farmakokinetiku jednorazovej 800 mg perorálnej dávky flukonazolu, ako aj účinky flukonazolu na farmakokinetiku azitromycínu. Medzi flukonazolom a azitromycínom nebola žiadna významná farmakokinetická interakcia.

Perorálne kontraceptíva: Vykonali sa dve farmakokinetické štúdie s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami a opakovane podávaným flukonazolom. Nezistili sa žiadne relevantné účinky na hladinu hormónov v štúdií, v ktorej sa podávalo 50 mg flukonazolu, kým pri dávke 200 mg denne bola AUC etinylestradiolu zvýšená o 40 % a levonorgestrelu o 24 %. Je teda nepravdepodobné, že by opakované podávanie týchto dávok flukonazolu ovplyvňovalo účinnosť kombinovaných perorálnych kontraceptív.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Z pozorovacej štúdie vyplýva zvýšené riziko spontánneho potratu u žien liečených flukonazolom počas prvého trimestra.

Existujú hlásenia o viacerých kongenitálnych abnormalitách (vrátane brachycefálie, dysplázie uší, nadmerne veľkej prednej fontanely, ohnutia stehnovkej kosti a rádiohumerálnej synostózy) u detí, ktorých matky sa liečili aspoň tri a viac mesiacov vysokými dávkami flukonazolu (400 - 800 mg denne) na kokcidioidomykózu. Súvislosť medzi použitím flukonazolu a týmito prípadmi nie je zrejmä.

Údaje od niekoľko tisíc tehotných žien liečených kumulatívnou dávkou ≤ 150 mg flukonazolu podávaného v prvom trimestri, nepreukazujú žiadne zvýšenie celkového rizika malformácií plodu. V jednej veľkej observačnej kohortnej štúdii bola expozícia perorálneho flukonazolu v prvom trimestri spojená s malým zvýšeným rizikom muskuloskeletálnych malformácií, čo zodpovedá približne 1 ďalšiemu prípadu na 1 000 žien liečených kumulatívnymi dávkami ≤ 450 mg v porovnaní so ženami liečenými lokálnymi azolmi a približne 4 ďalšie prípady na 1 000 žien liečenými kumulatívnymi dávkami nad 450 mg. Upravené relatívne riziko bolo 1,29 (95% IS 1,05 až 1,58) pre dávku 150 mg perorálneho flukonazolu a 1,98 (95% IS 1,23 až 3,17) pre dávky vyššie ako 450 mg flukonazolu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Flukonazol sa v štandardných dávkach a pri krátkodobej liečbe nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Flukonazol sa vo vysokej dávke a/alebo pri dlhodobej liečbe nemá používať počas gravidity okrem infekcií potenciálne ohrozujúcich život.

Dojčenie

Flukonazol prechádza do materského mlieka, kde dosahuje koncentrácie podobné koncentráciám v plazme (pozri časť 5.2). V dojčení možno pokračovať po jednorazovom podaní flukonazolu v dávke 150 mg.

Dojčenie sa neodporúča po opakovanom podávaní alebo po podaní vysokej dávky flukonazolu. Vývojové a zdravotné prínosy dojčenia sa majú zväziť v rámci klinickej potreby Fluconazolu Vitabalans pre matku a taktiež sa majú zväziť potenciálne nežiaduce účinky Fluconazolu Vitabalans alebo základného ochorenia matky na dojčené dieťa.

Fertilita

Flukonazol nemal vplyv na fertilitu potkaních samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

4.7 O vplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch flukonazolu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti sa majú upozorniť na možnosť výskytu závratu a epileptických záchvatov (pozri časť 4.8) počas užívania Fluconazole Vitabalans a má sa im odporučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa takéto príznaky vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami ($>1/10$) sú bolesť hlavy, bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi a vyrážka.

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa pozorovali a boli hlásené počas liečby flukonazolom s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($<1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
----------------------------	-------	-------------	-----------	---------

Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia, neutropénia	
Poruchy imunitného systému			anafylaxia	
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	hypercholesterolémia, hypertriacylglycerolémia, hypokaliémia	
Psychické poruchy		somnolencia, insomnia		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	epileptické záchvaty, parestézia, závrat, porucha chuti	tremor	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Torsades de pointes (pozri časť 4.4), predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, vracanie, hnačka, nauzea	konstipácia, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach		
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšená hladina alanínaminotransferázy (pozri časť 4.4), zvýšená hladina aspartátaminotrasferázy (pozri časť 4.4), zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi (pozri časť 4.4)	cholestáza (pozri časť 4.4), žltáčka (pozri časť 4.4), zvýšený bilirubín (pozri časť 4.4)	zlyhanie pečene (pozri časť 4.4), hepatocelulárna nekróza (pozri časť 4.4), hepatitída (pozri časť 4.4), poškodenie pečene a hepatocytov (pozri časť 4.4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka (pozri časť 4.4)	liekový výsev* (pozri časť 4.4), urtikária (pozri časť 4.4), pruritus, zvýšené potenie	toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4), Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.4), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (pozri časť 4.4), dermatitída, exfoliatívna dermatitída, angioedém, edém tváre, alopecia	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		myalgia		

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, nevoľnosť, asténia, horúčka		
---------------------------------------------------	--	------------------------------------	--	--

* vrátane fixného liekového výsevu

Pediatrická populácia

Charakter a výskyt nežiaducich reakcií a laboratórnych odchýlok zaznamenaných počas klinických skúšaní u pediatrickej populácie, okrem indikácie genitálnej kandidózy, je porovnateľný s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené prípady predávkovania flukonazolom. Súbežne boli hlásené halucinácie a paranoidné správanie.

V prípade predávkovania môže byť postačujúca symptomatická liečba (s podpornými opatreniami a výplachom žalúdka v prípade potreby).

Flukonazol sa vylučuje prevažne močom; rýchlosť vylučovania by sa pravdepodobne dala urýchliť forsírovanou diurézou. Trojhodinová hemodialýza znižuje plazmatické hladiny približne o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, triazolové deriváty, ATC kód: J02AC01

Mechanizmus účinku

Flukonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárny spôsob účinku spočíva v inhibícii demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanou fungálnym cytochrómom P-450, základného kroku v biosyntéze fungálneho ergosterolu. Akumulácia 14-alfa-metylsterolov súvisí s následnou stratou ergosterolu v membráne fungálnej bunky a môže byť zodpovedná za antimykotický účinok flukonazolu. Ukázalo sa, že flukonazol je špecifickejší voči enzýmom fungálneho cytochrómu P-450 než voči rôznym enzýmovým systémom cytochrómu P-450 u cicavcov.

Bolo preukázané, že flukonazol v dávke 50 mg denne podávaný počas 28 dní neovplyvňuje plazmatické koncentrácie testosterónu u mužov ani koncentrácie steroidných hormónov u žien vo fertilnom veku. Flukonazol v dávke 200 mg až 400 mg denne nemá klinicky významný účinok na hladiny endogénnych steroidov alebo na hormonálnu odpoveď po stimulácii ACTH u zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Interakčné štúdie s antipyrínom naznačujú, že ani jedna, ani viac dávok 50 mg flukonazolu nemá vplyv na jeho metabolizmus.

Citlivosť in vitro:

Flukonazol prejavuje *in vitro* antimykotický účinok voči klinicky najčastejším druhom *Candida* (vrátane *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* preukazuje zníženú citlivosť, zatiaľ čo *C. krusei* je na flukonazol rezistentná.

Flukonazol je *in vitro* účinný tiež voči *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii*, ako aj endemickým plesniam *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V štúdiách so zvieratami existuje súvislosť medzi hodnotami minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) a účinnosťou voči experimentálnym mykózam v dôsledku *Candida* spp. V klinických štúdiách existuje takmer lineárna závislosť 1:1 medzi AUC a dávkou flukonazolu. Existuje tiež priama, hoci nedokonalá vzájomná závislosť medzi AUC alebo dávkou a úspešnou klinickou odpoveďou ústnej kandidózy a v menšej miere kandidémie na liečbu. Podobne je vyličenie menej pravdepodobné pri infekciách, ktoré vyvolali kmene s vyššou MIC flukonazolu.

Mechanizmy rezistencie

Candida spp si vyvinuli voči azolovým antimykotikám celý rad mechanizmov rezistencie. O kmeňoch húb, pri ktorých sa vyvinul jeden alebo viac týchto mechanizmov rezistencie, je známe, že vykazujú vysoké minimálne inhibičné koncentrácie (MIC) voči flukonazolu, čo nepriaznivo ovplyvňuje účinnosť *in vivo* a v klinických podmienkach.

Boli hlásené prípady superinfekcie inými druhmi *Candida* než *C. albicans*, ktoré majú v podstate často zníženú citlivosť (*C. glabrata*) alebo rezistenciu na flukonazol (napr. *C. krusei*, *C. auris*). Takéto prípady si môžu vyžadovať alternatívnu antimykotickú liečbu.

Hraničné hodnoty (podľa EUCAST)

Na základe analýz farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) údajov, citlivosti *in vitro* a klinickej odpovede stanovil Európsky výbor pre stanovenie antimikrobiálnej citlivosti – podvýbor pre testovanie citlivosti na antimykotiká (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing, EUCAST-AFST) hraničné hodnoty MIC flukonazolu pre jednotlivé druhy *Candida* (Dokument EUCAST so zdôvodnením pre flukonazol (2007) – verzia 2). Tieto boli rozdelené na hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi, ktoré boli stanovené predovšetkým na základe PK/PD údajov a sú nezávislé od distribúcie MIC pre konkrétne druhy; a na hraničné hodnoty súvisiace s druhmi pre tie druhy, ktoré najčastejšie súviseli s infekciami u ľudí. Tieto hraničné hodnoty sa nachádzajú v nižšie uvedenej tabuľke:

Antimykotikum	Hraničné hodnoty súvisiace s druhmi (C≤/R>)					Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi ^A C≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
flukonazol	2/4	ND	--	2/4	2/4	2/4

C = Citlivé, R = Rezistentné

A = Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi boli stanovené najmä na základe PK/PD údajov a nie sú závislé od distribúcie MIC pre špecifické druhy. Určené sú na používanie iba pre organizmy, ktoré nemajú konkrétne hraničné hodnoty MIC.

-- = Testovanie citlivosti sa neodporúča, pretože tento druh nie je vhodný na liečbu týmto liekom.

ND = Nie je dostatok dôkazov, že tento druh je vhodný na liečbu týmto liekom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Perorálne podaný flukonazol sa dobre vstrebáva, plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnosť) dosahujú viac ako 90 % hladín po intravenózne aplikácii. Absorbcia po perorálnom podaní nie je ovplyvnená súčasným príjmom jedla. Maximálne plazmatické koncentrácie pri podaní nalačno sa dosahujú za 0,5 až 1,5 hodiny po podaní. Plazmatické koncentrácie sú úmerné podanej dávke. Deväťdesiat percent hladiny rovnovážneho stavu sa pri opakovanom podávaní jednej dávky denne dosiahne na 4.- 5. deň. Podaním nasycovacej dávky (1. deň liečby) vo výške dvojnásobku bežnej dennej dávky sa 90 % hladiny rovnovážneho stavu dosiahne už na 2. deň liečby.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem lieku sa približuje celkovému objemu telesnej vody. Väzba na plazmatické proteíny je nízka (11 - 12 %).

Flukonazol dobre preniká do všetkých skúmaných telesných tekutín. Hladiny flukonazolu v slinách a v spúte sú podobné plazmatickým hladinám. Hladiny flukonazolu v mozgovomiechovom moku u pacientov s mykotickou meningitídou predstavujú približne 80 % príslušných plazmatických hladín.

Vysoké koncentrácie flukonazolu v koži, vyššie než koncentrácie v sére, sa dosahujú v stratum corneum, epidermis, dermis a vo vylučovanom pote. Flukonazol sa akumuluje v stratum corneum. Pri dávke 50 mg jedenkrát denne bola koncentrácia flukonazolu po 12 dňoch 73 µg/g a ešte po 7 dňoch po ukončení liečby bola koncentrácia flukonazolu stále 5,8 µg/g. Pri dávke 150 mg jedenkrát týždenne bola na 7. deň koncentrácia flukonazolu v stratum corneum 23,4 µg/g a 7 dní po druhej dávke bola stále 7,1 µg/g. Koncentrácia flukonazolu v nechtoch po štyroch mesiacoch užívania dávky 150 mg jedenkrát týždenne bola 4,05 µg/g v zdravých nechtoch a 1,8 µg/g v postihnutých nechtoch; pričom prítomnosť flukonazolu vo vzorkách nechtoch bolo možné odmerať ešte 6 mesiacov po ukončení liečby.

Biotransformácia

Flukonazol sa metabolizuje iba v malej miere. Z jednej rádioaktívnej dávky sa len 11 % vylúči v zmenenej forme močom. Flukonazol je stredne silný inhibítor izozým CYP2C9 a CYP3A4 (pozri časť 4.5). Flukonazol je aj silný inhibítor izozýmu CYP2C19.

Eliminácia

Polčas eliminácie flukonazolu z plazmy je približne 30 hodín. Hlavnou cestou eliminácie je vylučovanie obličkami, pričom približne 80 % podanej dávky, ktorá sa objaví v moči, tvorí liek v nezmenenej forme. Klírens flukonazolu je priamo úmerný klírnsu kreatinínu. Cirkulujúce metabolity sa nepreukázali.

Dlhý polčas eliminácie z plazmy odôvodňuje liečbu jednorazovou dávkou v prípade vaginálnej kandidózy a dávkovanie jedenkrát denne a jedenkrát týždenne pri ostatných indikáciách.

Farmakokinetika pri poruche funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 20 ml/min) sa biologický polčas zvýšil z 30 na 98 hodín. V dôsledku toho je potrebné zníženie dávky. Flukonazol sa odstraňuje hemodialýzou a v menšej miere peritoneálnou dialýzou. Po troch hodinách hemodialýzy sa z krvi vylúči približne 50 % flukonazolu.

Farmakokinetika v období dojčenia

Vo farmakokinetickej štúdiu u desiatich dojčiacich žien, ktoré prestali dojčiť dočasne alebo natrvalo, sa hodnotili koncentrácie flukonazolu v plazme a v materskom mlieku počas 48 hodín po podaní 150 mg jednorazovej dávky flukonazolu. Flukonazol bol detegovaný v materskom mlieku v priemernej koncentrácii približne 98 % z toho, čo sa detegovalo v plazme matky. Priemerná maximálna koncentrácia v materskom mlieku bola 2,61 mg/l v čase 5,2 hodín po podaní dávky. Odhadovaná denná dávka flukonazolu z materského mlieka pre dojča (v prípade priemernej konzumácie mlieka 150 ml/kg/deň) založená na priemernej maximálnej koncentrácii v materskom mlieku je 0,39 mg/kg/deň, čo je približne 40 % odporúčanej dávky pre novorodenca (vo veku < 2 týždne) alebo 13 % odporúčanej dávky pre dojča na liečbu kandidózy slizníc.

Farmakokinetika u detí

Farmakokinetické údaje boli vyhodnotené na 113 pediatrických pacientoch z 5 štúdií; 2 štúdií s jednorazovou dávkou, 2 štúdií s opakovanými dávkami a jednej štúdie s predčasne narodenými novorodencami. Údaje z jednej štúdie sa nedali interpretovať vzhľadom na zmeny v zložení lieku počas štúdie. Ďalšie údaje sa získali zo štúdie, kde sa podával liek z humanitárnych dôvodov (“compassionate use”).

Po podaní 2 - 8 mg/kg flukonazolu deťom vo veku medzi 9 mesiacmi až 15 rokmi sa zistila AUC asi 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ na každú 1 mg/kg dávku. Priemerný plazmatický eliminačný polčas flukonazolu kolísal medzi 15 a 18 hodinami a distribučný objem bol po opakovaných dávkach približne 880 ml/kg. Po jednorazovej dávke sa zistil vyšší eliminačný polčas flukonazolu, a to približne 24 hodín. Toto je porovnateľné s plazmatickým eliminačným polčasom flukonazolu po jednorazovom podaní 3 mg/kg i.v. deťom vo veku 11 dní – 11 mesiacov. Distribučný objem v tejto vekovej skupine bol asi 950 ml/kg.

Skúsenosti s flukonazolom u novorodencov sú limitované na farmakokinetické štúdie u predčasne narodených novorodencov. Priemerný vek pri podaní prvej dávky u 12 predčasne narodených novorodencov s priemerným gestačným vekom okolo 28 týždňov bol 24 hodín (v rozsahu 9 - 36 hodín) a priemerná pôrodná hmotnosť bola 0,9 kg (v rozsahu 0,75 – 1,10 kg). Liečbu dokončilo 7 pacientov; pacientom sa každých 72 hodín podávalo maximálne 5 intravenózných infúzií v dávke 6 mg/kg. Priemerný polčas (v hodinách) bol prvý deň 74 (v rozsahu 44 – 185), ktorý postupne klesal na priemerný polčas 53 (v rozsahu 30 - 131) na 7. deň a na 47 (v rozsahu 27 – 68) na 13. deň. Plocha pod krivkou ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) bola 1. deň 271 (v rozsahu 173 - 385), pričom postupne narastala a na 7. deň bola jej priemerná hodnota 490 (v rozsahu 292 - 734) a na 13. deň poklesla na priemernú hodnotu 360 (v rozsahu 167 – 566). Distribučný objem (ml/kg) bol 1. deň 1 183 (v rozsahu 1 070 - 1 470) a postupne narastal na priemernú hodnotu 1 184 (v rozsahu 510 - 2 130) na 7. deň a 1 328 (v rozsahu 1 040 – 1 680) na 13. deň.

Farmakokinetika u starších osôb

Farmakokinetická štúdia bola vykonaná na 22 osobách vo veku 65 rokov alebo starších, ktorí dostali jednorazovú perorálnu dávku 50 mg flukonazolu. Desať z týchto pacientov dostávalo súbežne diuretiká. Hodnota C_{max} bola 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a dosiahla sa 1,3 hodiny po podaní. Priemerná hodnota AUC bola 76,4 \pm 20,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a priemerný terminálny polčas bol 46,2 hodín. Tieto hodnoty farmakokinetických parametrov sú vyššie než analogické hodnoty hlásené u normálnych mladých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Súbežné podávanie diuretík nezmenilo významne AUC alebo C_{max} . Okrem toho klírens kreatinínu (74 ml/min), percento lieku izolovaného v moči v nezmenenej podobe (0 - 24 h, 22 %) a odhadovaná hodnota renálneho klírnsu flukonazolu (0,124 ml/min/kg) u starších osôb boli všeobecne nižšie než hodnoty u mladších dobrovoľníkov. Zdá sa teda, že zmena v hladinách flukonazolu u starších osôb súvisí so zníženou funkciou obličiek u tejto skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Karcinogenéza

U myši a potkanov, ktoré boli liečené perorálne počas 24 mesiacov dávkami 2,5 mg/kg/deň, 5 mg/kg/deň alebo 10 mg/kg/deň (približne 2 - 7-krát vyššími než je odporúčaná dávka u ľudí), nebol dokázaný žiadny karcinogénny účinok flukonazolu. U samcov potkana, ktorí boli liečení dávkami 5 mg/kg/deň a 10 mg/kg/deň, bola zaznamenaná zvýšená incidencia hepatocelulárnych adenómov.

Mutagenéza

Flukonazol, s metabolickou aktiváciou alebo bez nej, bol negatívny pri testoch mutagenicity na 4 kmeňoch *Salmonella typhimurium*, a v systéme L5178Y lymfómu u myši. Cytogenetické štúdie *in vivo* (bunky

myšacej kostnej drene po perorálnom podaní flukonazolu) a *in vitro* (ľudské lymfocyty vystavené účinku flukonazolu v dávke 1 000 µg/ml) nepreukázali žiadny dôkaz chromozomálnych mutácií.

Reprodukčná toxicita

Flukonazol podávaný perorálne v denných dávkach 5 mg/kg, 10 mg/kg alebo 20 mg/kg alebo intravenózne v dávkach 5 mg/kg, 25 mg/kg alebo 75 mg/kg neovplyvnil fertilitu samcov ani samíc u potkanov.

Pri dávkach 5 alebo 10 mg/kg sa nepozorovali žiadne účinky na plod; nárast výskytu anatomických variácií plodu (nadpočetné rebrá, dilatácia obličkovej panvičky) a oneskorená osifikácia sa pozorovali pri dávkach 25 mg/kg a 50 mg/kg a vyšších dávkach. Pri dávkach v rozsahu od 80 mg/kg po 320 mg/kg sa zvýšila embryoletalita u potkanov a fetálne abnormality zahŕňali zvlnené rebrá, rászštep podnebia a nezvyčajnú kraniofaciálnu osifikáciu.

Pri perorálnej dávke 20 mg/kg bol začiatok pôrodu mierne oneskorený a pri intravenózne aplikácii 20 mg/kg a 40 mg/kg bola u niekoľkých samíc pozorovaná dystokia (ťažký pôrod) a zdĺhavý pôrod. Poruchy pôrodu sa prejavili miernym zvýšením počtu mŕtvonarodených mláďat a znížením neonatálneho prežitia pri týchto dávkach. Oplyvnenie pôrodu súvisí s druhovo-špecifickým účinkom vysokých dávok flukonazolu znižujúcim estrogén. U žien liečených flukonazolom sa takáto hormonálna zmena nepozorovala (pozri časť 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
predželatinovaný škrob
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
koloidný, bezvodý oxid kremičitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Fľaška na tablety: 3 roky

Blister: 4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1, 2, 4, 6, 12, 30 tabliet v blistroch (PVC/Al).

12, 30, 100 tabliet vo fľaškách (plastová fľaška z HDPE (50 ml alebo 150 ml) a plastová zátko z LDPE).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
Fínsko
tel: +358 (3) 615600
fax: +358 (3) 6183130

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

Reg.č.: 26/0228/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2021