

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DIFLUCAN P.O.S. 10 mg/ml

DIFLUCAN P.O.S. 40 mg/ml

prášok na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 10 mg flukonazolu.

Pomocné látky so známym účinkom: 0,58 g sacharózy, 1,13 mg sodíka a 2,38 mg benzoátu sodného v 1 ml rekonštituovanej suspenzie.

1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 40 mg flukonazolu.

Pomocné látky so známym účinkom: 0,55 g sacharózy a 2,38 mg benzoátu sodného v 1 ml rekonštituovanej suspenzie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu.

Biely až takmer biely prášok na perorálnu suspenziu, z ktorého sa po rekonštitúcii vytvorí biela až takmer biela suspenzia s pomarančovou príchuťou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

DIFLUCAN 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.

DIFLUCAN je u dospelých indikovaný na profylaxiu:

- relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidív,

- relapsu orofaryngálnej alebo ezofágovej kandidózy u pacientov infikovaných HIV, u ktorých je vysoké riziko 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)).

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

DIFLUCAN je indikovaný na liečbu kandidózy slizníc (orofaryngeálnej, ezofágovej), invazívnej kandidózy, kryptokokovej meningitídy a na profylaxiu kandidových infekcií u pacientov so závažne oslabeným imunitným systémom. DIFLUCAN 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 testov; akonáhle sú však výsledky známe, liečba antiinfektívami sa má náležite upraviť.

Pre vhodné použitie antimykotík sa má zväžiť oficiálne odporúčanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka musí vychádzať z povahy a závažnosti mykotickej infekcie. Liečba infekcií, ktoré si vyžadujú opakované dávkovanie, má trvať, až kým klinické parametre alebo laboratórne testy nepreukážu, že aktívna mykotická infekcia odznela. Nedostatočná dĺžka liečby môže viesť k recidíve aktívnej infekcie.

Dospelí

Indikácie		Dávkovanie	Dĺžka liečby
Kryptokokóza	- Liečba kryptokokovej meningitídy	Nasycovacia dávka: 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 200 mg až 400 mg jedenkrát 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 jedenkrát denne	Neobmedzená pri dennej dávke 200 mg.
Kokcidioidomykóza		200 mg až 400 mg jedenkrát denne	11 mesiacov až do 24 mesiacov alebo dlhšia v závislosti od pacienta. Pri niektorých infekciách a zvlášť pri meningeálnom ochorení sa môže zväžiť denná dávka 800 mg.
Invazívna kandidóza		Nasycovacia dávka: 800 mg 1. deň	Vo všeobecnosti je odporúčaná dĺžka liečby pre kandidémiu 2 týždne po prvom negatívnom výsledku krvnej kultivácie a ústupe

Indikácie		Dávkovanie	Dĺžka liečby
		Nasledujúca dávka 400 mg jedenkrát denne	prejavov a príznakov charakteristických pre kandidémiu.
Liečba kandidózy slizníc	- Orofaryngeálna kandidóza	Nasycovacia dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg jedenkrát denne	7 až 21 dní (až kým orofaryngeálna kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie liečby je možné u pacientov so závažne oslabeným imunitným systémom.
	- Ezofágová kandidóza	Nasycovacia dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg jedenkrát denne	14 až 30 dní (až kým ezofágová kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie liečby je možné u pacientov so závažne oslabeným imunitným systémom.
	- Kandidúria	200 mg až 400 mg jedenkrát denne	7 až 21 dní. Dlhšie obdobie liečby je možné u pacientov so závažne oslabeným imunitným systémom.
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg jedenkrát denne	14 dní
	- Chronická mukokutánná kandidóza	50 mg až 100 mg jedenkrát denne	Až do 28 dní. Dlhšie obdobie závisí tak od závažnosti infekcie, ako aj od základného oslabenie imunitného systému a od infekcie.
Prevenia relapsu kandidózy slizníc u pacientov infikovaných HIV, u ktorých je vysoké riziko relapsu	- Orofaryngeálna kandidóza	100 mg až 200 mg jedenkrát denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
	- Ezofágová kandidóza	100 mg až 200 mg jedenkrát 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 jedenkrát týždenne	Udržiavacia dávka: 6 mesiacov.

Indikácie		Dávkovanie	Dĺžka liečby
Dermatomykóza	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - kandidové infekcie	150 mg jedenkrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát 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 jedenkrát týždenne	1 až 3 týždne
		50 mg jedenkrát denne	2 až 4 týždne
	- <i>tinea unguium</i> (onychomykóza)	150 mg jedenkrát týždenne	Liečba má trvať až dovtedy, kým infikovaný necht nie je nahradený novým (narastie nepoškodený necht). Rast nových nechťov 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 jedenkrát denne	Liečba má začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať ešte 7 dní po vyliečení neutropénie potom, čo počet neutrofilov stúpne nad 1 000 buniek/mm ³ .

Osobitné skupiny pacientov*Starší pacienti*

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

Porucha funkcie obličiek

DIFLUCAN sa vylučuje prevažne močom a to ako nezmenená forma liečiva. Ak sa flukonazol podáva jednorazovo, liečbu nie je potrebné upravovať. Pacientom (vrátane pediatrickej populácie) s poruchou funkcie obličiek, ktorí majú užívať opakované dávky flukonazolu, sa má podať úvodná dávka 50 mg až 400 mg v závislosti od odporúčanej dennej dávky pre danú indikáciu. Po tejto úvodnej 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 po každej hemodialýze dostať 100 % odporúčanej dávky; počas dní, keď nepodstupujú dialýzu, majú pacienti dostávať zníženú dávku v závislosti od ich klírensu kreatinínu.

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

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

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

Dojčatá, batolátá a deti (vo veku od 28 dní do 11 rokov):

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

Dospievajúci (vo veku 12 až 17 rokov):

Je potrebné, aby predpisujúci lekár posúdil v závislosti od 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 mg, 200 mg a 400 mg u dospelých zodpovedá dávke 3 mg/kg, 6 mg/kg 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 o bezpečnosti pre ostatné pediatrické indikácie sú opísané v časti 4.8. Ak je liečba genitálnej kandidózy u dospievajúcich (vo veku 12 až 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).

Veková skupina	Dávkovanie	Odporúčania
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

DIFLUCAN sa môže podávať buď perorálne (vo forme kapsúl, prášku na perorálnu suspenziu a sirupu) alebo formou intravenózneho infúzie (vo forme infúzneho roztoku), cesta podania závisí

od klinického stavu pacienta. Pri prechode z intravenózneho spôsobu podávania na perorálny, alebo naopak, nie je potrebné meniť dennú dávku.

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu a silu podľa veku, váhy a dávky. Lieková forma kapsule nie je prispôbena pre používanie u dojčiat a malých detí. Dostupné perorálne tekuté liekové formy flukonazolu sú vhodnejšie v tejto populácii.

DIFLUCAN sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Návod na rekonštitúciu lieku pred podávaním (pozri časť 6.6). Rekonštituovaná suspenzia vytvorí po rekonštitúcii bielu až takmer bielu suspenziu s pomarančovou príchuťou.

Prepočet dávky prášku na perorálnu suspenziu z mg/ml na ml/kg telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov, pozri časť 6.6.

U dospelých pacientov vypočítajte dávku v ml, ktorú máte podať, podľa odporúčaného dávkovania v mg a sily lieku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, príbuzné azolové látky alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Na základe výsledkov interakčnej štúdie pri podávaní opakovaných dávok je súbežné podávanie s terfenadínom kontraindikované u pacientov užívajúcich opakované dávky DIFLUCANU 400 mg denne alebo vyššie. 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 nižšia ako 20 %. Preto sa DIFLUCAN nemá používať na liečbu *tinea capitis*.

Kryptokokóza

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

Hlboké endemické mykózy

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

Obličkový systém

DIFLUCAN sa má podávať s opatnosťou pacientom s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Nedostatočnosť nadobličiek

Je známe, že ketokonazol spôsobuje nedostatočnosť nadobličiek a tá sa môže, aj keď zriedkavo, pozorovať aj pri flukonazole. Nedostatočnosť nadobličiek súvisiaca so súbežnou liečbou prednizónom, pozri časť 4.5 „Účinok flukonazolu na iné lieky“.

Systém pečene a žlčových ciest

DIFLUCAN sa má podávať s opatnosťou pacientom s poruchou funkcie pečene.

DIFLUCAN je spájaný so zriedkavými prípadmi závažnej hepatotoxicity vrátane úmrtí, ktoré sa vyskytli predovšetkým u pacientov so závažným základným ochorením. V prípade hepatotoxicity súvisiacej s flukonazolom nebol pozorovaný žiaden súvis s celkovou dennou dávkou, dĺžkou liečby, pohlavím, ani vekom pacienta. Prejavy hepatotoxicity súvisiacej s flukonazolom boli po ukončení liečby zvyčajne reverzibilné.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby flukonazolom objavila abnormalita pečeňových testov, musia byť starostlivo sledovaní kvôli možnému vzniku závažnejšieho hepatálneho poškodenia.

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

Kardiovaskulárny systém

Niektoré azoly vrátane flukonazolu boli dávane do súvisu 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 DIFLUCAN hlásené veľmi zriedkavé prípady predĺženia QT intervalu a *torsades de pointes*. Tieto hlásenia zahŕňali ťažko chorých pacientov s viacerými pridruženými rizikovými faktormi pre vznik týchto porúch, ako sú ochorenie srdca charakterizované zmenou jeho anatomických štruktúr, odchýlky v elektrolytoch a súbežná liečba, ktoré sa mohli podieľať na ich vzniku. Pacienti s hypokaliémiou a pokročilým srdcovým zlyhaním majú zvýšené riziko vzniku život ohrozujúcich ventrikulárnych arytmií a *torsades de pointes*.

DIFLUCAN 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 enzýmu 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 užívanie flukonazolu a halofantrínu sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Kožné reakcie

Počas liečby flukonazolom boli u pacientov zriedkavo zaznamenané exfoliatívne kožné reakcie, ako sú Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Bola hlásená lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). Pacienti s AIDS sú náchylnejší na závažné kožné reakcie na mnohé lieky. Ak sa u pacienta liečeného na povrchovú mykotickú infekciu objaví exantém, ktorý môže súvisieť s flukonazolom, liečba týmto liekom sa má ukončiť. Ak sa exantém objaví u pacientov so systémovou alebo invazívnou mykotickou infekciou, pacienti majú byť starostlivo sledovaní a liečba flukonazolom sa má ukončiť, ak sa objavia bulózne lézie alebo multiformný erytém.

Precitlivenosť

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

Cytochróm P450

Flukonazol je stredne silný inhibítor CYP2C9 a CYP3A4. Flukonazol je tiež silným inhibítorom CYP2C19. Pacienti liečení DIFLUCANOM, ktorí sú súbežne liečení liekmi s úzkym terapeutickým oknom 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 starostlivo sledované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Kandidóza

Štúdie preukázali zvyšujúcu sa prevalenciu infekcií druhmi *Candida* inými ako *C. albicans*. Tieto druhy sú často primárne rezistentné (napr. *C. krusei* a *C. auris*) alebo vykazujú zníženú citlivosť voči flukonazolu (*C. glabrata*). Takéto infekcie môžu po zlyhaní liečby sekundárne vyžadovať alternatívnu antimykotickú liečbu. Preto sa predpisujúcim lekárom odporúča vziať do úvahy prevalenciu rezistencie rôznych druhov *Candida* voči flukonazolu.

Pomocné látky

DIFLUCAN prášok na perorálnu suspenziu obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek. Dávka 10 ml obsahuje 5,5 g alebo viac gramov cukru. Treba to vziať do úvahy u pacientov s diabetes mellitus. Tento liek môže škodiť zubom, ak sa používa dlhšie ako 2 týždne.

DIFLUCAN prášok na perorálnu suspenziu obsahuje benzoát sodný. Fľaška o objeme 60 ml obsahuje 83 mg benzoátu sodného, čo zodpovedá 2,38 mg/ml.

Benzoát sodný môže zhoršiť novorodeneckú žltacku (žltnutie kože a očí) (až do veku 4 týždňov).

DIFLUCAN P.O.S. 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu po rekonštitúcii (príprave) obsahuje 1,13 mg sodíka v každom ml, čo zodpovedá 4,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

DIFLUCAN P.O.S. 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu po rekonštitúcii (príprave) obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 20 ml (maximálna odporúčaná dávka), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi je kontraindikované:

Cisaprid: U pacientov, ktorým sa súbežne podával flukonazol a cisaprid, boli hlásené kardiálne príhody vrátane *torsades de pointes*. Kontrolovaná štúdia ukázala, že súbežné podávanie flukonazolu 200 mg jedenkrát denne a cisapridu 20 mg štyrikrát denne viedlo k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií cisapridu a predĺženiu QTc intervalu. Súbežná liečba s flukonazolom a cisapridom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Terfenadín: Kvôli výskytu závažných kardiálnych dysrýmií v dôsledku predĺženia QTc intervalu u pacientov, ktorí užívali azolové antimykotiká spolu s terfenadínom, sa vykonali interakčné štúdie. V jednej štúdii s 200 mg dennou dávkou flukonazolu sa predĺženie QTc intervalu nepotvrdilo. V ďalšej štúdii so 400 mg a 800 mg dennými dávkami flukonazolu sa ukázalo, že užívanie flukonazolu v dennej dávke 400 mg alebo vyššej vedie pri súbežnom užívaní k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií terfenadínu. Súbežné užívanie flukonazolu v dávkach 400 mg denne a vyšších spolu s terfenadínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie flukonazolu v dávkach nižších ako 400 mg denne spolu s terfenadínom sa má starostlivo sledovať.

Astemizol: Súbežné podávanie flukonazolu s astemizolom môže znížiť klírens astemizolu. Následné zvýšenie plazmatických koncentrácií astemizolu môže viesť k predĺženiu QT a zriedkavým výskytom *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a astemizolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pimozid: Hoci sa neuskutočnili žiadne *in vitro* alebo *in vivo* štúdie, súbežné podávanie flukonazolu s pimozidom môže mať za následok inhibíciu metabolizmu pimozidu. Zvýšené plazmatické koncentrácie pimozidu môžu viesť k predĺženiu QT intervalu a zriedkavým výskytom *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a pimozidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Chinidín: Hoci sa neuskutočnili žiadne *in vitro* ani *in vivo* štúdie, súbežné podávanie flukonazolu s chinidínom môže viesť k inhibícii metabolizmu chinidínu. Užívanie chinidínu sa spája s predĺžením

QT intervalu a zriedkavým výskytom *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a chinidínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

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

Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi nemožno odporúčať:

Halofantrín: Flukonazol môže zvyšovať plazmatické koncentrácie halofantrínu v dôsledku inhibičného účinku na CYP3A4. Súbežné použitie flukonazolu a halofantrínu môže zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*) a následne náhlej 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 vedie k opatreniam a úpravám dávky:

Účinok iných liekov na flukonazol

Rifampicín: Súbežné podávanie flukonazolu a rifampicínu malo za následok zníženie plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (area under curve, AUC) flukonazolu o 25 % a skrátenie jeho biologického polčasu o 20 %. U pacientov užívajúcich súbežne 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: V štúdií farmakokinetickej interakcie spôsobilo súbežné podávanie viacnásobných dávok hydrochlórtiazidu zdravým dobrovoľníkom dostávajúcim flukonazol zvýšenie plazmatickej koncentrácie flukonazolu o 40 %. Účinok tohto zvýšenia nevyžaduje zmenu v dávkovacom režime flukonazolu u osôb súbežne dostávajúcich 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 starostlivo sledovaní. Inhibujúci účinok flukonazolu na enzým pretrváva 4 - 5 dní po ukončení liečby flukonazolom vzhľadom na dlhý biologický polčas flukonazolu (pozri časť 4.3).

Abrocitinib: Flukonazol (inhibítor CYP2C19, 2C9, 3A4) zvyšuje expozíciu abrocitinibových aktívnych metabolitov o 155 %. Ak sa podáva súbežne s flukonazolom, je potrebné upraviť dávku abrocitinibu podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností pre abrocitinib.

Alfentanil: Pri súbežnej liečbe s flukonazolom (400 mg) a intravenóznym 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 zmerať na začiatku súbežnej liečby a po jednom týždni. Dávka amitriptylínu/nortriptylínu sa má v prípade potreby upraviť.

Amfotericín B: Súbežné podávanie flukonazolu a amfotericínu B u infikovaných normálnych myši a myši s imunosupresiou 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 v prípade iných azolových antimykotík boli na základe skúseností po uvedení lieku na trh hlásené rôzne prejavy krvácania (hematómy, krvácanie z nosa, gastrointestinálne krvácanie, hematuria a meléna) v súvislosti s predĺžením protrombínového času u pacientov, ktorí užívali flukonazol súbežne s warfarínom. Počas súbežnej liečby flukonazolom a warfarínom sa protrombínový čas predlžil až 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície metabolismu warfarínu prostredníctvom CYP2C9. U pacientov užívajúcich kumarínový alebo indandiónový typ antikoagulancií súbežne s flukonazolom sa má protrombínový čas starostlivo sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky antikoagulancia.

Benzodiazepíny (s krátkym trvaním účinku), tzn. 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 nevyhnutná súbežná liečba benzodiazepínmi, má sa zvážiť zníženie dávky benzodiazepínov a pacienti majú byť primerane sledovaní.

Karbamazepín: Flukonazol inhibuje metabolizmus karbamazepínu a pozorovalo sa zvýšenie hladiny karbamazepínu v sére o 30 %. Existuje riziko vzniku toxicity karbamazepínu. 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) sa metabolizujú pomocou CYP3A4. Flukonazol môže zvyšovať systémovú expozíciu antagonistov kalciových kanálov. Odporúča sa časté sledovanie nežiaducich účinkov.

Celekoxib: Počas súbežnej liečby flukonazolom (200 mg denne) a celekoxibom (200 mg) sa C_{max} celekoxibu zvýšila o 68 % a jeho AUC o 134 %. Pri kombinácii s flukonazolom môže byť potrebné znížiť dávku celekoxibu na polovicu.

Cyklofosfamid: Súbežná liečba cyklofosfamidom a flukonazolom má za následok zvýšenie sérových hladín bilirubínu a kreatinínu. Táto kombinácia sa môže používať pri dôkladnom zvážení rizika zvýšených sérových hladín bilirubínu a kreatinínu.

Fentanyl: Bol hlásený jeden fatálny prípad intoxikácie fentanylom v dôsledku novej interakcie fentanylu a flukonazolu. Navyše sa preukázalo, že flukonazol významne spomalil elimináciu fentanylu u zdravých dobrovoľníkov. Zvýšená koncentrácia fentanylu môže viesť k útlmu dýchania. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní vzhľadom na možné riziko útlmu dýchania. Môže byť potrebná úprava dávky fentanylu.

Inhibitory HMG-CoA reduktázy: Riziko myopatie a rabdomyolýzy sa zvyšuje (v závislosti od dávky), keď sa flukonazol podáva súbežne s inhibítormi HMG-CoA reduktázy metabolizovanými prostredníctvom CYP3A4, ako atorvastatín a simvastatín, alebo prostredníctvom CYP2C9, ako fluvastatín (znížený hepatálny metabolizmus statínu). Ak je potrebná súbežná liečba, má sa u pacienta sledovať výskyt príznakov myopatie a rabdomyolýzy a má sa sledovať hladina kreatínkinázy. Liečba inhibítormi HMG-CoA reduktázy sa musí ukončiť, ak sa pozoruje významné zvýšenie hladiny

kreatínkinázy, alebo ak sa diagnostikuje myopatia/rabdomyolýza alebo existuje podozrenie na ňu. Môžu byť potrebné nižšie dávky inhibítorov HMG-CoA reduktázy podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností pre statíny.

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 jedenkrát denne (2 kapsuly) počas užívania inhibítora a zabezpečte dôkladné klinické monitorovanie.

Ivakaftor (samotný alebo v kombinácii s liečivami v rovnakej terapeutickej triede): Súbežné podávanie s ivakaftorom, potenciátorom transmembránového regulátora vodivosti pri cystickej fibróze (CFTR), zvýšilo expozíciu ivakaftoru 3-násobne a expozíciu hydroxymetylivakaftoru (M1) 1,9-násobne. Je potrebné zníženie dávky ivakaftoru (samotného alebo v kombinácii) podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností pre ivakaftor (samotný alebo v kombinácii).

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

Imunosupresíva (tzn. cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus):

Cyklosporín: Flukonazol významne zvyšuje koncentráciu a AUC cyklosporínu. Počas súbežnej liečby flukonazolom v dávke 200 mg 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 neuskutočnili žiadne *in vivo* a *in vitro* štúdie, flukonazol môže prostredníctvom inhibície CYP3A4 zvýšiť sérové koncentrácie everolimu.

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

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

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 krvný tlak.

Lurazidón: Stredne silné inhibítory CYP3A4, ako je flukonazol, môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie lurazidónu. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému používaniu, má sa znížiť dávka lurazidónu podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností pre lurazidón.

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

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

Hoci to nebolo špecificky skúmané, flukonazol môže zvyšovať systémovú expozíciu ostatným NSAID, ktoré sa metabolizujú pomocou CYP2C9 (napr. naproxénu, lornoxikamu, meloxicamu, diklofenaku). Odporúča sa časté sledovanie 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 sledovať hladiny 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 viedla k zvýšenému metabolizmu prednizónu. Pacienti dlhodobo liečení flukonazolom a prednizónom majú byť po ukončení liečby flukonazolom starostlivo sledovaní vzhľadom na výskyt insuficiencie kôry nadobličiek.

Rifabutín: Flukonazol zvyšuje sérové koncentrácie rifabutínu, čo vedie k zvýšeniu AUC rifabutínu až o 80 %. U pacientov súbežne užívajúcich flukonazol s rifabutínom boli hlásené prípady uveitídy. V prípade kombinovanej liečby sa majú vziať do úvahy príznaky toxicity rifabutínu.

Sakvinavir: Flukonazol zvyšuje AUC sakvinaviru približne o 50 % a C_{max} približne o 55 % v dôsledku inhibície metabolizmu sakvinaviru v pečeni prostredníctvom CYP3A4 a inhibície P-glykoproteínu. Interakcia so sakvinavirom/ritonavírom nebola skúmaná a možno je výraznejšia. Môže byť potrebná úprava dávky sakvinaviru.

Deriváty sulfonfylmočoviny: Flukonazol u zdravých dobrovoľníkov predlžoval sérový biologický polčas súbežne perorálne podávaných sulfonfylmočovinných antidiabetík (napr. chlórpropamidu, glibenklamidu, glipizidu, tolbutamidu). Počas súbežného podávania sa odporúča časté sledovanie hladiny glukózy v krvi a primerané zníženie dávky derivátov sulfonfylmočoviny.

Teofylín: V placebom kontrolovanej interakčnej štúdií došlo po podávaní 200 mg flukonazolu počas 14 dní k 18% poklesu priemerného plazmatického klírensu teofylínu. Pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky teofylínu, alebo ktorí sú z iného dôvodu vystavení vyššiemu 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 vedú k stredne silnej inhibícii CYP3A4, ako aj k silnej inhibícii CYP2C19 (napr. s flukonazolom). Odporúča sa preto znížiť dávku tofacitinibu na 5 mg jedenkrát denne, keď sa podáva súbežne s týmito liekmi.

Tolvaptán: Pri súbežnom podávaní tolvaptánu, substrátu CYP3A4, s flukonazolom, stredne silným inhibítorom CYP3A4, sa významne zvyšuje expozícia tolvaptánu (200 %-ný nárast AUC; 80 %-ný nárast C_{max}) s rizikom výrazného zvýšenia nežiaducich reakcií, obzvlášť značnej diurézy, dehydratácie a akútneho zlyhania obličiek. V prípade súbežného užívania sa má znížiť dávka tolvaptánu podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností pre tolvaptán a pacient musí byť často sledovaný na akékoľvek nežiaduce reakcie, súvisiace s tolvaptánom.

Alkaloidy z rodu Vinca: Hoci to nebolo skúmané, flukonazol môže zvyšovať plazmatické hladiny alkaloidov z rodu Vinca (napr. vinkristínu a vinblastínu) a viesť k neurotoxite, čo je pravdepodobne zapríčinené inhibičným účinkom na CYP3A4.

Vitamín A: Vychádzajúc z kazuistiky u jedného pacienta, ktorý užíval kombinovanú liečbu kyselinou all-trans retinovou (forma kyseliny odvodená od vitamínu A) s flukonazolom, sa vyvinuli nežiaduce účinky súvisiace s CNS vo forme pseudotumoru mozgu, ktoré po ukončení liečby flukonazolom

vymizli. Táto kombinácia sa môže používať, ale treba mať na pamäti výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s CNS.

Vorikonazol: (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4): Súbežné podávanie perorálneho vorikonazolu (v dávke 400 mg každých 12 hodín počas 1 dňa, potom v dávke 200 mg každých 12 hodín počas 2,5 dňa) a perorálneho flukonazolu (v dávke 400 mg 1. deň, potom 200 mg každých 24 hodín počas 4 dní) 8 zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia viedlo k zvýšeniu C_{max} vorikonazolu 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 sledovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s vorikonazolom.

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

Azitromycín: Otvorená, randomizovaná, trojnásobne skrížená štúdia u 18 zdravých osôb 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 zaznamenaná žiadna významná farmakokinetická interakcia.

Perorálne kontraceptíva: Uskutočnili sa dve farmakokinetické štúdie s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami a opakovane podávaným flukonazolom. V štúdiu, v ktorej sa podávalo 50 mg flukonazolu, sa nepozorovali významnejšie zmeny hladín hormónov, kým pri dávke 200 mg denne bola AUC etinylestradiolu zvýšená o 40 % a levonorgestrelu o 24 %. Je teda nepravdepodobné, že by opakované podávanie flukonazolu v týchto dávkach ovplyvňovalo účinnosť kombinovaných perorálnych kontraceptív.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Pred začatím liečby musí byť pacientka informovaná o možnom riziku pre plod.

Po liečbe jednorazovou dávkou sa pred otehotnením odporúča obdobie na vyplavenie liečiva (wash-out) v trvaní 1 týždňa (čo zodpovedá 5 – 6 polčasom) (pozri časť 5.2).

Pri dlhšie trvajúcej liečbe sa u žien vo fertilnom veku má podľa potreby zväziť antikoncepcia počas celého obdobia liečby a počas jedného týždňa po poslednej dávke.

Gravidita

Observačné štúdie naznačujú zvýšené riziko spontánneho potratu u žien, ktoré boli liečené flukonazolom počas prvého a/alebo druhého trimestra v porovnaní so ženami, ktoré neboli liečené flukonazolom ani topickými azolmi počas rovnakého obdobia.

Údaje, získané od niekoľkých tisícok tehotných žien, ktoré boli liečené kumulatívnou dávkou flukonazolu ≤ 150 mg podávanou v prvom trimestri nepreukázali zvýšenie celkového rizika malformácií plodu. V jednej veľkej observačnej kohortovej štúdiu bola expozícia perorálnemu flukonazolu v prvom trimestri spojená s mierne zvýšeným rizikom muskuloskeletálnych malformácií zodpovedajúcim približne 1 ďalšiemu prípadu na 1 000 žien liečených kumulatívnymi dávkami ≤ 450 mg v porovnaní so ženami liečenými topickými azolmi a približne 4 ďalším prípadom na 1 000 žien liečených kumulatívnymi dávkami vyššími ako 450 mg. Adjustované relatívne riziko bolo 1,29

(95 % IS: 1,05 až 1,58) pre 150 mg perorálneho flukonazolu a 1,98 (95 % IS: 1,23 až 3,17) pre dávky vyššie ako 450 mg flukonazolu.

Dostupné epidemiologické štúdie skúmajúce srdcové malformácie pri použití flukonazolu počas gravidity poskytujú nekonzistentné výsledky. Pri metaanalýze 5 observačných štúdií zahŕňajúcich niekoľko tisíc gravidných žien vystavených flukonazolu počas prvého trimestra sa však zistilo 1,8 až 2-násobné zvýšenie rizika srdcových malformácií v porovnaní s nepoužitím flukonazolu a/alebo použitím topických azolov.

Kazuistiky opisujú výskyt vrodených chýb u dojčiat, ktorých matky počas gravidity dostávali vysokú dávku (400 až 800 mg/deň) flukonazolu počas troch mesiacov alebo dlhšie pri liečbe kokcidiodomykózy. Vrodené chyby pozorované u týchto dojčiat zahŕňajú brachycefáliu, ušnú dyspláziu, obrovskú prednú fontanelu, ohnutie femuru a radio-humerálnu synostózu. Kauzálny vzťah medzi použitím flukonazolu a týmito vrodenými chybami nie je jasný.

Flukonazol v štandardných dávkach a krátkodobá liečba sa nemajú používať v gravidite, ak to nie je zjavne nevyhnutné.

Flukonazol vo vysokej dávke a/alebo v prípade dlhodobej liečby sa nemá používať počas gravidity s výnimkou život ohrozujúcich infekcií.

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 benefity dojčenia sa majú zvážiť spolu s klinickou potrebou DIFLUCANU pre matku a taktiež sa majú zvážiť potenciálne nežiaduce účinky DIFLUCANU alebo základného ochorenia matky na dojčené dieťa.

Fertilita

Flukonazol nemal vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch DIFLUCANU na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení na možnosť výskytu závratov a epileptických záchvatov (pozri časť 4.8) počas užívania DIFLUCANU a má sa im odporučiť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa takéto príznaky vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V súvislosti s liečbou flukonazolom bola hlásená lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) 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 boli pozorované a hlásené počas liečby DIFLUCANOM 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť 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, závraty, porucha chuti	tremor	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			<i>Torsades de pointes</i> (pozri časť 4.4), predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, vracanie, hnačka, nauzea	zápcha, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach		
Poruchy pečene a žľových ciest	zvýšená hladina alanínaminotransferázy (pozri časť 4.4), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (pozri časť 4.4), zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi (pozri časť 4.4)	cholestáza (pozri časť 4.4), žltáčka (pozri časť 4.4), zvýšená hladina bilirubínu (pozri časť 4.4)	zlyhanie pečene (pozri časť 4.4), hepatocelulárna nekróza (pozri časť 4.4), hepatitída (pozri časť 4.4), hepatocelulárne poškodenie (pozri časť 4.4)	

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka (pozri časť 4.4)	lieková vyrážka (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 exantematózná pustulóza (pozri časť 4.4), exfoliatívna dermatitída, angioedém, edém tváre, alopecia	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		myalgia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, malátnosť (pocit choroby), asténia, horúčka		

* vrátane fixovaného výsypu po užití lieku

Pediatrická populácia

Charakter a výskyt nežiaducich reakcií a laboratórnych odchýlok zaznamenaných počas pediatrických klinických skúšaní, 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 zaznamenané prípady predávkovania DIFLUCANOM. Súbežne boli hlásené halucinácie a paranoidné správanie.

V prípade predávkovania je indikovaná symptomatická liečba (s podpornými opatreniami a výplachom žalúdka v prípade potreby).

Flukonazol sa vylučuje prevažne do moču; 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 mechanizmus účinku spočíva v inhibícii demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanvej mykotickým cytochrómom P-450, základného kroku v biosyntéze ergosterolu húb. Akumulácia 14-alfa-metylsterolov súvisí s následnou stratou ergosterolu v bunkovej membráne húb a môže byť zodpovedná za antimykotický účinok flukonazolu. Ukázalo sa, že flukonazol je špecifickejší voči enzýmom mykotického 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 fenazónom (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 sa často vyskytujúcim druhom *Candida* (vrátane *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* preukazuje zníženú citlivosť voči flukonazolu, zatiaľ čo *C. krusei* a *C. auris* sú na flukonazol rezistentné. Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) a epidemiologická hraničná hodnota (ECOFF) pre flukonazol sú vyššie u *C. guilliermondii* ako u *C. albicans*.

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

Vzťah farmakokinetiky/farmakodynamiky

V štúdiách na zvieratách sa preukázala súvislosť medzi hodnotami minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) a účinnosťou voči experimentálnym mykózam spôsobeným *Candida* spp. V klinických štúdiách sa preukázala takmer lineárna závislosť 1:1 medzi AUC a dávkou flukonazolu. Existuje tiež priama, hoci nedokonalá závislosť medzi AUC alebo dávkou a úspešnou klinickou odpoveďou na liečbu ústnej kandidózy a v menšej miere na liečbu kandidémie. Podobne je vyliečenie 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.

Najčastejší mechanizmus vývoja rezistencie u bežne citlivých kmeňov *Candida* zahŕňa cieľové enzýmy pre azoly, ktoré zodpovedajú za biosyntézu ergosterolu. Rezistencia môže byť spôsobená mutáciou, zvýšenou produkciou enzýmu, mechanizmom efluxu liekov alebo vývojom kompenzačných ciest.

Boli hlásené superinfekcie druhmi *Candida* inými ako *C. albicans*, ktoré často vykazujú primárne zníženú citlivosť (*C. glabrata*) alebo rezistenciu na flukonazol (napr. *C. krusei*, *C. auris*). Takéto infekcie si môžu vyžadovať alternatívnu antimykotickú liečbu. Mechanizmus rezistencie u niektorých prirodzene rezistentných (*C. krusei*) alebo novo sa objavujúcich (*C. auris*) druhov rodu *Candida* nebol úplne objasnený.

Hraničné hodnoty podľa EUCAST

Na základe analýz farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) údajov, citlivosti *in vitro* a klinickej odpovede stanovil Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti – podvýbor pre testovanie citlivosti na antimykotiká (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing, EUCAST-AFST) hraničné hodnoty flukonazolu pre jednotlivé druhy *Candida* (Dokument EUCAST so zdôvodnením pre flukonazol (2020) – verzia 3, EUCAST Fluconazole rationale document (2020)-version 3); Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti, antimykotiká, tabuľky hraničných hodnôt pre interpretáciu MIC, verzia 10.0, platná od 04. 02. 2020). 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 vyvolávajú infekcie u ľudí. Tieto hraničné hodnoty sa nachádzajú v nižšie uvedenej tabuľke:

Antimykotikum	Hraničné hodnoty súvisiace s druhmi ($C \leq R >$) v mg/l						Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi ^A $C \leq R >$ v mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

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.

* = Celý druh *C. glabrata* sa zaraďuje do kategórie I. Hodnoty MIC u *C. glabrata* vyššie ako 16 mg/l je treba interpretovať ako rezistentné. Kategória C (citlivé) ($\leq 0,001$ mg/l) je uvádzaná len kvôli vyhnutiu sa chybnému zaradeniu kmeňov „I“ ako kmene „C“. I – citlivé pri zvýšenej expozícii: mikroorganizmus je kategorizovaný ako „citlivý pri zvýšenej expozícii“, keď existuje vysoká pravdepodobnosť liečebného úspechu v dôsledku zvýšenia expozície lieku úpravou dávkovacieho režimu alebo koncentrácie v mieste infekcie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu po intravenóznom alebo po perorálnom podaní sú podobné.

Absorpcia

Perorálne podaný flukonazol sa dobre vstrebáva, plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnosť) dosahujú viac ako 90 % hladín po intravenózne aplikácii. Absorpcia perorálne podaného flukonazolu nie je ovplyvnená súbežným príjmom jedla. Maximálne plazmatické koncentrácie pri podaní nalačno sa dosahujú 0,5 – 1,5 hodiny po podaní. Plazmatické koncentrácie sú úmerné podanej dávke. Deväťdesiat percent hladiny v rovnovážnom stave 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 v rovnovážnom stave 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 tkaniva a ešte 7 dní po ukončení liečby bola koncentrácia flukonazolu stále 5,8 µg/g tkaniva. Pri dávke 150 mg jedenkrát týždenne bola koncentrácia flukonazolu v stratum corneum na 7. deň 23,4 µg/g tkaniva a 7 dní po druhej dávke bola koncentrácia flukonazolu stále 7,1 µg/g tkaniva.

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 izoenzýmov CYP2C9 a CYP3A4 (pozri časť 4.5). Flukonazol je aj silný inhibítor izoenzýmu CYP2C19.

Eliminácia

Polčas eliminácie flukonazolu z plazmy je približne 30 hodín. Hlavná cesta vylučovania je obličkami, pričom približne 80 % podanej dávky sa vylučuje do moču v nezmenenej forme. Klírens flukonazolu je priamo úmerný klírensu 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 renálnou insuficienciou (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 do menšej miery peritoneálnou dialýzou. Po troch hodinách hemodialýzy sa z krvi vylúči približne 50 % flukonazolu.

Farmakokinetika počas dojčenia

Vo farmakokinetickej štúdií 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 jednorazovej dávky Diflucanu 150 mg. 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 u 113 pediatrických pacientov z 5 štúdií; 2 štúdií s jednorazovou dávkou, 2 štúdií s opakovanými dávkami a jednej štúdie u predčasne narodených novorodencov. 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 9 mesiacov až 15 rokov sa zistila AUC asi 38 µg.h/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. To je porovnateľné s plazmatickým eliminačným polčasom flukonazolu po jednorazovom podaní 3 mg/kg i.v. deťom vo veku 11 dní až 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 podalo maximálne 5 intravenózných infúzií v dávke 6 mg/kg každých 72 hodín. Priemerný polčas (v hodinách) bol prvý deň 74 (v rozmedzí 44 – 185), ktorý postupne klesal na priemerný polčas 53 (v rozmedzí 30 - 131) na siedmy deň a na 47 (v rozmedzí 27 – 68) na 13. deň. Plocha pod krivkou ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) bola 1. deň 271 (v rozmedzí 173 - 385), pričom postupne narastala a na 7. deň bola jej priemerná hodnota 490 (v rozmedzí 292 - 734) a na 13. deň poklesla na priemernú hodnotu 360 (v rozmedzí 167 – 566). Distribučný objem (ml/kg) bol 1. deň 1 183 (v rozmedzí 1 070 - 1 470) a postupne narastal na priemernú hodnotu 1 184 (v rozmedzí 510 - 2 130) na 7. deň a 1 328 (v rozmedzí 1 040 – 1 680) na 13. deň.

Farmakokinetika u starších osôb

Farmakokinetická štúdia bola vykonaná u 22 osôb vo veku 65 rokov alebo starších, ktorí dostali jednorazovú perorálnu dávku 50 mg flukonazolu. Desať z týchto pacientov dostávalo súbežne diuretiká. Hodnota C_{max} 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sa dosiahla 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 zdravých mladých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Súbežné podávanie diuretik 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 klírensu flukonazolu (0,124 $\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$) 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 prevyšujúce maximálnu expozíciu 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, ktoré boli liečené 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 v 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 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 a 50 mg/kg a vyšších. Pri dávkach v rozsahu od 80 mg/kg po 320 mg/kg sa zvýšila úmrtnosť plodov potkanov a fetálne abnormality zahŕňali zvlnené rebrá, rázštep podnebia a abnormálnu 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 (sťažený pôrod) a proťahovaný pôrod. Tieto poruchy boli spojené s miernym zvýšením počtu mŕtvonarodených mláďat a znížením

neonatálneho prežitia pri týchto dávkach. Ovplyvnenie pôrodu súvisí s druhovo-špecifickým účinkom vysokých dávok flukonazolu znižujúcim estrogén. U žien liečených flukonazolom sa takáto hormonálna zmena nezistila (pozri časť 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
oxid titaničitý (E171)
xantánová guma (E 415)
citrónan sodný
bezvodá kyselina citrónová
benzoát sodný (E211)
prírodná pomarančová príchuť (obsahujúca pomaračový olej a maltodextrín)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti prášku na perorálnu suspenziu je 36 mesiacov.
Čas použiteľnosti rekonštituovanej suspenzie je 28 dní.
Rekonštituovaná suspenzia: Uchovávať pri teplote do 30 °C, neuchovávať v mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok na perorálnu suspenziu 10 mg/ml a 40 mg/ml.
Uchovávať pri teplote do 25 °C. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.
Podmienky na uchovávanie lieku po rekonštitúcii, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

60 ml fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) buď s plastovým detským bezpečnostným uzáverom alebo s hliníkovým uzáverom so závitom obsahujúca biely až takmer biely prášok na perorálnu suspenziu, z ktorého sa po rekonštitúcii vytvorí biela až takmer biela suspenzia s pomarančovou príchuťou.

DIFLUCAN P.O.S. 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu:
60 ml fľaška obsahuje 24,4 g prášku na perorálnu suspenziu. Objem suspenzie po rekonštitúcii je 35 ml.

DIFLUCAN P.O.S. 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu:
60 ml fľaška obsahuje 24,4 g prášku na perorálnu suspenziu. Objem suspenzie po rekonštitúcii je 35 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

5 ml kalibrovaná perorálna striekačka s tlakovým nadstavcom na fľašku sa dodáva spolu so 60 ml fľaškou. Odmerné dieliky perorálnej striekačky sú v prírastkoch po 0,2 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na rekonštitúciu:

Rekonštituovaná suspenzia vytvorí po rekonštitúcii bielu až takmer bielu suspenziu s pomarančovou príchuťou.

Prášok na perorálnu suspenziu 10 mg/ml alebo 40 mg/ml v 60 ml fľaške: 35 ml suspenzie po rekonštitúcii:

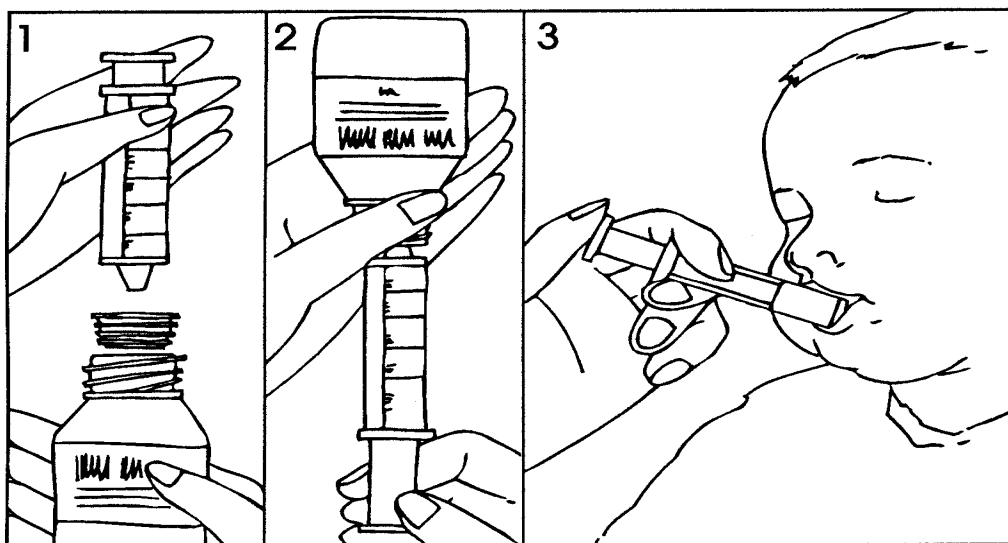
1. Poklepte po fľaške, aby sa prášok uvoľnil.
2. Rekonštituuje pridaním 24 ml vody. Najprv pridajte malé množstvo nesýtenej vody a poriadne pretrepte. Potom vodu pridajte až po rysku (➔) na fľaške (čo zodpovedá celkovo pridaniu požadovaných 24 ml vody).
3. Dobre pretrepte 1 až 2 minúty, aby ste získali homogénnu suspenziu.
4. Po rekonštitúcii bude k dispozícii použiteľný objem 35 ml.
5. Napíšte dátum expirácie rekonštituovanej suspenzie na štítok na fľaške (čas použiteľnosti rekonštituovanej suspenzie je 28 dní).

Návod na použitie:

Uzatvorenú fľašku s rekonštituovanou suspenziou pred každým použitím pretrepte.

Návod na použitie perorálnej striekačky: Nariedenú suspenziu dobre pretrepte.

1. Otvorte fľašku (bezpečnostný uzáver).
2. Vložte nadstavec pripevnený na perorálnu striekačku do hrdla fľašky (obrázok 1).
3. Obráťte fľašku s perorálnou striekačkou hore dnom a do striekačky natiahnite také množstvo suspenzie, aké vám predpísal lekár (obrázok 2). Dieľiky na perorálnej striekačke sú vyjadrené v mililitroch. U detí sa nesmie prekročiť maximálna denná dávka 400 mg (pozri časť 4.2).
4. Prevráťte fľašku, aby perorálna striekačka smerovala nahor a perorálnu striekačku oddel'te od fľašky.
5. Liek sa môže podať z perorálnej striekačky priamo do úst. Pacient má počas podávania zostať vzpriamený. Nasmerujte perorálnu striekačku na vnútornú stranu líca; suspenziu pomaly vytlačte do úst pacienta (obrázok 3).
6. Perorálnu striekačku po použití opláchnite.
7. Fľašku uzavrite bezpečnostným uzáverom; nadstavec ostane na hrdle fľašky.



Prepočet dávky prášku na perorálnu suspenziu z mg/ml na ml/kg telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov:

DIFLUCAN P.O.S. 10 mg/ml prášku na perorálnu suspenziu:

U detí sa musí DIFLUCAN prášok na perorálnu suspenziu merať čo najpresnejšie podľa nasledujúcej rovnice:

$$\text{Dávka v ml/deň} = \frac{\text{telesná hmotnosť dieťaťa (kg)} * \text{predpísané dávkovanie (mg/kg)}}{\text{silu lieku (mg/ml)}}$$

Odmerné dieliky perorálnej striekačky sú v prírastkoch po 0,2 ml. Preto musíte pri hodnotách telesnej hmotnosti, a dávkovaniach, ktoré sú medzi hodnotami uvedenými v tabuľke, vypočítať dávku v ml, a potom zaokrúhliť nahor alebo nadol k najbližšiemu odmernému dieliku perorálnej striekačky.

Napríklad dieťa s telesnou hmotnosťou 11 kg s predpísaným dávkovaním lieku DIFLUCAN 3 mg/kg/deň má dostať 33 mg/deň, čo sa rovná 3,3 ml 10 mg/ml perorálnej suspenzie. Dávku možno zaokrúhliť nahor na 3,4 ml, čo je najbližší odmerný dielik perorálnej striekačky, aby bolo možné podať celú dávku.

U pediatrickej populácie sa nesmie prekročiť maximálna dávka 400 mg denne (pozri tabuľku *). Použitie DIFLUCAN 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu sa neodporúča pri dávkach > 15,0 ml (v tabuľke vyznačené šedou farbou). Ak dávky prekračujú 15,0 ml, odporúča sa použiť DIFLUCAN 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu.

Tabuľka s príkladmi dávkovania:

Hmotnosť (kg)	Dávkovanie (príslušná dávka v ml/deň)		
	3 mg/kg/deň	6 mg/kg/deň	12 mg/kg/deň
3 kg	1,0 ml	1,8 ml	3,6 ml
5 kg	1,6 ml	3,0 ml	6,0 ml
7,5 kg	2,2 ml	4,6 ml	9,0 ml
10 kg	3,0 ml	6,0 ml	12,0 ml
12,5 kg	3,8 ml	7,6 ml	15,0 ml
15 kg	4,6 ml	9,0 ml	18,0 ml
20 kg	6,0 ml	12,0 ml	24,0 ml
25 kg	7,6 ml	15,0 ml	30,0 ml
30 kg	9,0 ml	18,0 ml	36,0 ml
35 kg	10,6 ml	21,0 ml	40,0 ml*
40 kg	12,0 ml	24,0 ml	40,0 ml*
45 kg	13,6 ml	27,0 ml	40,0 ml*

DIFLUCAN P.O.S. 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu:

U detí sa musí DIFLUCAN prášok na perorálnu suspenziu merať čo najpresnejšie podľa nasledujúcej rovnice:

$$\text{Dávka v ml/deň} = \frac{\text{telesná hmotnosť dieťaťa (kg)} * \text{predpísané dávkovanie (mg/kg)}}{\text{silu lieku (mg/ml)}}$$

Odmerné dieliky perorálnej striekačky sú v prírastkoch po 0,2 ml. Preto musíte pri hodnotách telesnej hmotnosti, a dávkovaniach, ktoré sú medzi hodnotami uvedenými v tabuľke, vypočítať dávku v ml, a potom zaokrúhliť nahor alebo nadol k najbližšiemu odmernému dieliku perorálnej striekačky:

Napríklad dieťa s telesnou hmotnosťou 23 kg s predpísaným dávkovaním lieku DIFLUCAN 6 mg/kg/deň má dostať 138 mg/deň, čo sa rovná 3,45 ml 40 mg/ml perorálnej suspenzie. Dávku

možno zaokrúhliť nadol na 3,4 ml, čo je najbližší odmerný dielik perorálnej striekačky, aby bolo možné podať celú dávku.

U pediatrickej populácie sa nesmie prekročiť maximálna dávka 400 mg denne (pozri tabuľku*). Použitie DIFLUCAN 40 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu sa neodporúča u detí s telesnou hmotnosťou pod 15 kg. U detí s telesnou hmotnosťou pod 15 kg sa odporúča použiť DIFLUCAN 10 mg/ml prášok na perorálnu suspenziu.

	Dávkovanie (príslušná dávka v ml/deň)		
Hmotnosť (kg)	3 mg/kg/deň	6 mg/kg/deň	12 mg/kg/deň
15 kg	1,2 ml	2,2 ml	4,6 ml
20 kg	1,6 ml	3,0 ml	6,0 ml
25 kg	1,8 ml	3,8 ml	7,6 ml
30 kg	2,2 ml	4,6 ml	9,0 ml
35 kg	2,6 ml	5,2 ml	10,0 ml*
40 kg	3,0 ml	6,0 ml	10,0 ml*
50 kg	3,8 ml	7,6 ml	10,0 ml*

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne. Zvyšok suspenzie sa má znehodnotiť 28 dní po rekonštitúcii.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

DIFLUCAN P.O.S. 10 mg/ml: 26/0256/96-S
DIFLUCAN P.O.S. 40 mg/ml: 26/0142/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. marca 1996
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. apríla 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv Slovenskej republiky www.sukl.sk.