

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fungolon 50 mg
Fungolon 100 mg
kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Fungolon 50 mg: 1 kapsula obsahuje 50 mg flukonazolu.
Fungolon 100 mg: 1 kapsula obsahuje 100 mg flukonazolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Fungolon 50 mg: 1 kapsula obsahuje 169,08 mg monohydrátu laktózy a 0,02 mg sodíka.
Fungolon 100 mg: 1 kapsula obsahuje 169,08 mg monohydrátu laktózy a 0,02 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Kapsula.

Fungolon 50 mg: Želatínová kapsula veľkosti 2 so svetlozeleným telom a bielym vrchnákom, obsahujúca biely až takmer biely prášok.
Fungolon 100 mg: Želatínová kapsula veľkosti 1 so svetlozeleným telom a vrchnákom, obsahujúca biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Fungolon 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 atrofickkej 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.

Fungolon je u dospelých indikovaný 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).

Fungolon je indikovaný u novorodencov narodených v termíne, dojčiat, batoliat, detí a dospelých vo veku od 0 do 17 rokov.

Flukonazol je indikovaný na liečbu kandidózy slizníc (orofaryngálnej, ezofágovej), invazívnej kandidózy, kryptokokovej meningitídy a profylaxiu kandidových infekcií u imunokompromitovaných pacientov. Flukonazol 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 dostupné, liečba antiinfektívami sa má podľa toho upraviť.

Na vhodné použitie antimykotík sa má zväžiť oficiálne odporúčanie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Dávka musí vychádzať z povahy a závažnosti mykotickej infekcie. Liečba infekcií, ktoré si vyžadujú viacnásobné dávkovanie, má pokračovať, až kým klinické parametre alebo laboratórne testy nepreukážu, že aktívna mykotická infekcia doznela. 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 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 denne	Neobmedzená pri dennej dávke 200 mg.
Kokcidioidomykóza		200 mg až 400 mg	11 mesiacov až do 24 mesiacov alebo dlhšia v závislosti od pacienta. Pri niektorých infekciách a zvlášť pri meningálnom ochorení sa môže zväžiť denná dávka 800 mg.

Invazívna kandidóza a iné kandidové infekcie		Nasycovacia dávka: 800 mg 1. deň Nasledujúca dávka 400 mg denne	Vo všeobecnosti je odporúčaná dĺžka liečby pre kandidémiu 2 týždne po prvom negatívnom výsledku krvnej kultivácie a ústupe znakov a príznakov charakteristických pre kandidémiu.
Liečba kandidózy slizníc	- Orofaryngálna kandidóza	Nasycovacia dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg denne	7 až 21 dní (až kým orofaryngálna kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Ezofágová kandidóza	Nasycovacia dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg denne	14 až 30 dní (až kým ezofágová kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Kandidúria	200 mg až 400 mg denne	7 až 21 dní. Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg denne	14 dní
	- Chronická mukokutánná kandidóza	50 mg až 100 mg denne	Až do 28 dní. Dlhšie obdobie závisí tak od závažnosti infekcie, ako aj od základnej imunokompromitácie a infekcie.
Prevencia relapsu kandidózy slizníc u pacientov infikovaných HIV, ktorí majú vysoké riziko už prekonaného relapsu	- Orofaryngálna kandidóza	100 mg až 200 mg denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
	- Ezofágová kandidóza	100 mg až 200 mg 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</i> (onychomykóza)	150 mg raz týždenne	Liečba má pokračovať 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	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 nižšie „Porucha funkcie obličiek“). U pacientov bez poruchy funkcie obličiek sa má použiť odporúčané normálne dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

Flukonazol sa vylučuje predovšetkým močom v nezmenenej forme. 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 dialýzy)	50 %
Chronická dialýza	100 % po každej dialýze

Chronicky dialyzovaní pacienti majú po každej dialýze dostať 100 % odporúčanej dávky; počas dní, keď nepodstupujú dialýzu, majú pacienti dostávať zníženú dávku podľa ich klirensu 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 detí a dospievajúcich nesmie prekročiť.

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

Dávkovanie u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek pozri v časti “*Porucha funkcie obličiek*”. Farmakokinetika flukonazolu sa u detí a dospievajúcich 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)*

Indikácia	Dávkovanie	Odporúčania
Kandidóza slizníc	Úvodná dávka: 6 mg/kg Nasledujúca dávka: 3 mg/kg 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 denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom recidívy	Dávka: 6 mg/kg denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
Profylaxia <i>Candidy</i> u imunokompromitovaných pacientov	Dávka: 3 až 12 mg/kg 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 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 12mg/kg u detí na dosiahnutie porovnateľnej systémovej expozície.

Bezpečnosť a účinnosť pre indikáciu genitálnej kandidózy u detí a dospievajúcich 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).

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

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

Kapsuly sa majú prehltnúť celé a nezávisle od príjmu jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, príbuzné azolové látky alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (pozri časť 6.1).
- Na základe výsledkov interakčnej štúdie pri podávaní viacnásobných dávok je súbežné podávanie s terfenadínom kontraindikované u pacientov užívajúcich viacnásobné dávky flukonazolu 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 sa skúmal v liečbe *tinea capitis* u detí. Nepreukázal lepšie výsledky ako griseofulvín a celková miera úspešnosti bola menšia ako 20 %. Preto sa flukonazol 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 parakoccidioidomykóza, lymfokutánnu sporotrichóza a histoplazmóza sú obmedzené, čo neumožňuje dávať špecifické odporúčania pre dávkovanie.

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.

Systém pečene a žlčových ciest

Flukonazol sa má podávať s opatrnosťou pacientom s poruchou funkcie pečene. Flukonazol bol 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 súvisiace s flukonazolom boli po prerušení liečby bežne reverzibilné.

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

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

Obličkový systém

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

Kardiovaskulárny systém

Niektoré azoly vrátane flukonazolu boli dávané do súvisu s predĺžením QT intervalu na elektrokardiograme. 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, odchýlky v elektrolytoch a konkomitantná liečba, ktoré sa mohli podieľať na ich vzniku.

Flukonazol sa má podávať s opatrnosťou pacientom s týmito 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 podávanie flukonazolu a halofantrínu sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Dermatologické reakcie

Počas liečby flukonazolom boli u pacientov zriedkavo zaznamenané exfoliatívne kožné reakcie, ako sú Stevensov–Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. 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 prerušiť. Ak sa exantém objaví u pacientov so systémovou alebo invazívnou mykotickou infekciou, pacienti majú byť starostlivo monitorovaní a liečba flukonazolom sa má prerušiť, ak sa objavia bulózne lézie alebo multiformný erytém.

Bola hlásená lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

Precitlivenosť

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

Cytochróm P450

Flukonazol je silný inhibitor CYP2C9 a stredne silný inhibitor CYP3A4. Flukonazol je tiež inhibítorom CYP2C19. Pacienti liečení flukonazolom, 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 monitorované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Insuficiencia nadobličiek

Ketokonazol je známy tým, že zapríčiňuje insuficienciu nadobličiek, mohlo by sa to tiež, aj keď zriedkavo, vzťahovať na flukonazol. Insuficiencia nadobličiek, týkajúca sa súbežnej liečby s prednizónom, je uvedená v časti 4.5 „Účinok flukonazolu na iné lieky“.

Pomocné látky so známym účinkom

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule (ako aj maximálnej dávke 8 kapsúl Fungolonu 100 mg), 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 raz 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 dysrytmií v dôsledku predĺženia QTc intervalu u pacientov, ktorí užívali azolové antimykotiká spolu s terfenadínom, sa vykonali interakčné štúdie. V jednej štúdii so 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 podávanie 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 monitorovať.

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 neboli vykonané 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 a zriedkavým výskytom *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a pimozidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Chinidín

Hoci neboli vykonané 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 má potenciál 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 užitie flukonazolu a halofantrínu má potenciál zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*) a následne náhlej srdcovej smrti. Tejto kombinácii sa má vyhnúť (pozri časť 4.4).

Amiodarón

Súbežné podávanie flukonazolu s amiodarónom môže predĺžiť QT interval. Pri užívaní týchto liekov v kombinácii je preto potrebná opatrnosť 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 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.

Hydrochlorotiazid

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdii, súbežné podávanie viacnásobnej dávky hydrochlorotiazidu zdravým dobrovoľníkom užívajúcim flukonazol, zvýšilo plazmatickú koncentráciu flukonazolu o 40 %. Účinok tohto rozsahu si nutne nevyžaduje zmenu dávkovacieho režimu flukonazolu u osôb súbežne užívajúcich diuretiká.

- Účinok flukonazolu na iné lieky:

Flukonazol je silný inhibítor izoenzýmu 2C9 cytochrómu P450 (CYP) a stredne silný inhibítor CYP3A4. Flukonazol je tiež inhibítorom izoenzýmu CYP2C19. Okrem nižšie uvedených pozorovaných/zaznamenaných interakcií existuje riziko zvýšenej plazmatickej koncentrácie ďalších zlúčenín metabolizovaných pomocou CYP2C9 a CYP3A4 pri ich súbežnom podávaní s flukonazolom. Preto pri použití týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť a pacienti majú byť starostlivo

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 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 súčasnej 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 a imunosupresívnych myši 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 *A. 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, hematória 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 predĺžil až 2-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície metabolizmu warfarínu prostredníctvom CYP2C9. U pacientov užívajúcich kumarínový alebo indandiónový typ antikoagulancia súbežne s flukonazolom sa má starostlivo monitorovať protrombínový čas. Môže byť potrebná 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 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) sa metabolizujú pomocou CYP3A4. Flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu antagonistov kalciových kanálov. Odporúča sa časté monitorovanie nežiaducich účinkov.

Celecoxib

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

Cyklofosfamid

Súbežná liečba s cyklofosfamidom a flukonazolom má za následok zvýšenie bilirubínu v sére a kreatinínu v sére. Táto kombinácia sa môže používať pri dôkladnom zvážení rizika zvýšeného sérového bilirubínu a sérového kreatinínu.

Fentanyl

Bol hlásený jeden fatálny prípad intoxikácie fentanylom v dôsledku možnej 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 monitorovaní pre možné riziko útlmu dýchania. Môže byť potrebná úprava dávky fentanylu.

Inhibitory HMG-CoA reductázy

Riziko myopatie a rabdomyolýzy sa zvyšuje, keď sa flukonazol podáva súbežne 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 rabdomyolýzy a má sa monitorovať kreatinínkináza. Liečba inhibítormi HMG-CoA reductázy sa musí ukončiť, ak sa pozoruje významné zvýšenie kreatinínkinázy, alebo ak sa diagnostikuje myopatia/rabdomyolýza alebo existuje podozrenie na ňu.

Imunosupresíva (t.j. 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 *in vivo* a *in vitro* štúdie sa neuskutočnili, flukonazol môže prostredníctvom inhibície CYP3A4 zvýšiť sérové koncentrácie everolimusu.

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 až 5-násobne zvyšovať sérové koncentrácie perorálne podávaného takrolimusu 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 nefrotoxitou. 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 krvný tlak.

Metadon

Flukonazol môže zvyšovať sérové koncentrácie metadonu. Môže byť potrebná úprava dávky metadonu.

Nesteroidové antiflogistiká

$C_{\max}$ 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 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.

Hoci to nebolo špecificky skúmané, flukonazol má potenciál zvyšovať systémovú expozíciu ostatným NSAID, ktoré sa metabolizujú pomocou CYP2C9 (napr. naproxenu, lornoxikamu, meloxicamu, diklofenaku). 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 AUC_{24} 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 viedla k zvýšenému metabolizmu prednizónu. Pacienti dlhodobo liečení flukonazolom a prednizónom majú byť po ukončení liečby flukonazolom starostlivo monitorovaní 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.

Sachinavir

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

Deriváty sulfonylmočoviny

Flukonazol u zdravých dobrovoľníkov predlžoval sérový polčas súbežne podávaných perorálnych sulfonylmočovínových 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 štúdii 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 väčšiemu riziku toxicity teofylínu, majú byť pri súbežnej liečbe flukonazolom sledovaní na možné prejavy teofylínovej toxicity. Liečba sa má upraviť, ak sa objavia znaky toxicity.

Alkaloidy z rodu vinca

Hoci to nebolo skúmané, flukonazol môže zvyšovať plazmatické hladiny vinca alkaloidov (napr. vinkristínu a vinblastínu) a viesť k neurotoxicite, čo je možné kvôli inhibičnému účinku na CYP3A4.

Vitamin A

Vychádzajúc z kazuistiky u jedného pacienta, ktorý užíval kombinovanú liečbu kyselinou all-trans retinovou (forma kyseliny 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 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 viedlo k zvýšeniu 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 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 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 vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií spojených so zidovudínom. Môže sa zvážiť zníženie dávky zidovudínu.

Azitromycín

Otvorená, randomizovaná, trojnásobne skrížená štúdia u 18 zdravých jedincov 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

Vykonal sa dve farmakokinetické štúdie s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami a opakovane podávaným flukonazolom. V štúdii, v ktorej sa podávalo 50 mg flukonazolu, sa nepozorovala významnejšia zmena hladiny hormónu, 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

Gravidita

Observačná štúdia naznačila zvýšené riziko spontánneho potratu u žien liečených flukonazolom počas prvého trimestra gravidity.

Údaje, získané od niekoľkých tisícok tehotných žien, ktoré boli liečené kumulovanou dávkou ≤ 150 mg flukonazolu podávanou v prvom trimestri, nepreukázali žiadne zvýšenie celkového rizika malformácií plodu. V jednej veľkej pozorovacej kohortovej štúdii bola expozícia perorálnemu flukonazolu v prvom trimestri spájaná 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 lokálne podávanými azolmi a približne 4 ďalšími prípadmi 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.

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

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 úplne 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 nižšie, ako sú plazmatické. V dojčení možno pokračovať po jednorazovom podaní flukonazolu v dávke 200 mg alebo menšej. Dojčenie sa odporúča prerušiť po opakovanom podávaní alebo po podaní vysokej dávky flukonazolu.

Fertilita

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

Podávanie v gravidite a počas laktácie je kontraindikované s výnimkou nevyhnutných prípadov, o ktorých musí rozhodnúť lekár. Flukonazol sa vylučuje do materského mlieka v koncentráciách podobných plazmatickým, preto sa jeho podávanie počas dojčenia neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované a 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).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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, insomnie		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	epileptické záchvaty, parestézia, závraty, porucha chuti	tremor	
Poruchy ucha a labirintu		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	konstipácia, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach		
Poruchy pečene a žľazových ciest	zvýšená hladina alanínaminotransferázy (pozri časť 4.4), aspartátaminotransferázy (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	

	4.4), alkalickej fosfatázy v krvi (pozri časť 4.4)		pečene a hepatocytov (pozri časť 4.4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka (pozri časť 4.4)	výsyp po lieku* (pozri časť 4.4), urtikária (pozri časť 4.4), pruritus, zvýšené potenie	toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4), Stevensov-Johnso nov syndróm (pozri časť 4.4), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (pozri časť 4.4), dermatitída, 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, nevoľnosť, asténia, horúčka		

* vrátane stáleho výsypu po lieku

Pediatrická populácia

Charakter a výskyt nežiaducich reakcií a laboratórnych odchýlok zaznamenaných počas klinických skúšaní u detí a dospievajúcich, 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 flukonazolom a súčasne 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 do moču; rýchlosť vylučovania sa pravdepodobne dá urýchliť forsírovanou diurézou. Trojhodinová hemodialýza znižuje plazmatické hladiny približne o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotikum na systémové použitie, triazolové deriváty, ATC kód: J02AC 01.

Mechanizmus účinku

Flukonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárny spôsob účinku spočíva v inhibícii demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanvej 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* vykazuje zníženú citlivosť voči flukonazolu, zatiaľ čo *C. krusei* a *C. auris* sú voči flukonazolu rezistentné.

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*.

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 vyliečenie menej pravdepodobné pri infekciách, ktoré vyvolali kmene s vyššou MIC flukonazolu.

Mechanizmus (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 často vykazujú primárne zníženú citlivosť (*C. glabrata*) alebo rezistenciu na flukonazol (napr. *C. krusei*, *C. auris*). Takéto infekcie 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 je nedostatočným cieľom na liečbu.

ND = Nie je dostatok dôkazov, že tento druh je vhodným cieľom na liečbu.

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 súčasným príjmom jedla. Vrchol plazmatickej koncentrácie pri podaní nalačno sa zaznamená o 0,5 – 1,5 hodiny po podaní. Plazmatické koncentrácie sú úmerné podanej dávke. Deväťdesiat percent hladiny rovnovážneho stavu sa pri opakovanom podávaní v jednej dennej dávke 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 v koži, vyššie než koncentrácie v sére, sa dosahujú v *stratum corneum*, *epidermis* a vo vylučovanom pote. Flukonazol sa akumuluje v *stratum corneum*. Pri dávke 50 mg raz 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 raz týždenne bola koncentrácia flukonazolu v *stratum corneum* na 7. deň 23,4 µg/g tkaniva a 7 dní po druhej dávke bola stále 7,1 µg/g tkaniva.

Koncentrácia flukonazolu v nechtoch po štyroch mesiacoch užívania dávky 150 mg raz 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 selektívny inhibítor izoenzýmov CYP2C9 a CYP3A4 (pozri časť 4.5). Flukonazol je aj inhibítor izoenzýmu CYP2C19.

Eliminácia

Polčas eliminácie flukonazolu z plazmy je približne 30 hodín. Hlavná cesta vylučovania je obličkami, pričom približne 80 % podanej dávky, ktorá sa objaví v moči, tvorí liek 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 raz denne a raz týždenne pri ostatných indikáciách.

Farmakokinetika pri poruche funkcie obličiek

U pacientov so závažnou renálnou insuficienciou ($GFR < 20 \text{ ml/min}$) sa 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 u pediatrickej populácie

Farmakokinetické údaje boli vyhodnotené u 113 pediatrických pacientov 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 čiastočné 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 $38 \mu\text{g.h/ml}$ 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. 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 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 ($\mu\text{g.h/ml}$) 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 súčasne diuretiká. Hodnota $C_{\max}$ 1,54 µg/ml sa dosiahla 1,3 hodiny po podaní. Priemerná hodnota AUC bola $76,4 \pm 20,3$ µg·h/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. Súčasné 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, ktorí boli liečení 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.

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 potkaních samcov ani samíc.

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 embryoletalita u 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 sa takáto hormonálna zmena nezistila (pozri časť 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearan horečnatý
laurylsíran sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ALU/PVC blister.

Každé balenie obsahuje 8 kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

6. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

7. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Fungolon 50 mg: 26/0141/02-S

Fungolon 100 mg: 26/0142/02-S

8. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júl 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. január 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023