

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fluconazol Kabi 2 mg/ml
infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý 50 ml infúzneho roztoku obsahuje 100 mg flukonazolu.
Každý 100 ml infúzneho roztoku obsahuje 200 mg flukonazolu.
Každý 200 ml infúzneho roztoku obsahuje 400 mg flukonazolu.

Každý 1 ml obsahuje 2 mg flukonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml obsahuje 9 mg chloridu sodného (čo zodpovedá 0,154 mmol sodíka) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry, bezfarebný roztok bez viditeľných častíc s pH 4,0 až 8,0 a osmolalitou približne 308 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fluconazol Kabi je indikovaný u dospelých pri nasledujúcich mykotických infekciách (pozri časť 5.1):

Fluconazol Kabi 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 alebo lokálna liečba nie sú dostatočné.

Fluconazol Kabi 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,

- 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).

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

Flukonazol je indikovaný na liečbu kandidózy slizníc (orofaryngálnej, ezofágovej), invazívnej kandidózy, kryptokokovej meningitídy a na profylaxiu kandidových infekcií u imunokompromitovaných pacientov. Fluconazol Kabi 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.

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 viacnásobné dávkovanie, má pokračovať, až kým klinické parametre alebo laboratórne testy nepreukážu, že aktívna mykotická infekcia odoznela. Nedostatočná dĺžka liečby môže viesť k recidíve aktívnej infekcie.

Dospelí

Indikácie		Dávkovanie	Dĺžka liečby
Kryptokokóza	- Liečba kryptokokovej meningitídy	Počiatočná dávka: 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 200 mg až 400 mg raz denne	Zvyčajne aspoň 6 až 8 týždňov. Pri život ohrozujúcich infekciách sa denná dávka môže zvýšiť na 800 mg.
	- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidívy	200 mg raz denne	Neobmedzená pri dennej dávke 200 mg.
Kokcidioidomykóza		200 mg až 400 mg raz denne	11 mesiacov až do 24 mesiacov alebo dlhšia v závislosti od pacienta. Pri niektorých infekciách a zvlášť pri meningálnom ochorení sa môže zväžiť denná dávka 800 mg.
Invazívna kandidóza		Počiatočná dávka: 800 mg 1. deň Nasledujúca dávka 400 mg raz 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	Počiatková dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg raz denne	7 až 21 dní (až kým orofaryngálna kandidóza nie je v remisii). Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Ezofágová kandidóza	Počiatková dávka: 200 mg až 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 100 mg až 200 mg raz 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 raz denne	7 až 21 dní. Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg raz denne	14 dní
	- Chronická mukokutánna kandidóza	50 mg až 100 mg raz denne	Až do 28 dní. Dlhšie obdobie závisí 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 raz denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
	- Ezofágová kandidóza	100 mg až 200 mg raz denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
Profylaxia kandidovej infekcie		200 mg až 400 mg raz denne.	Liečba má začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať ešte 7 dní po vyliečení neutropénie potom, čo počet neutrofilov stúpne nad 1 000 buniek/mm ³ .

Osobitné skupiny pacientov:

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

Flukonazol sa prevažne vylučuje močom ako nezmenené liečivo. Ak sa flukonazol podáva jednorazovo, liečbu nie je potrebné upravovať. Pacientom (vrátane detí a dospelých) s poruchou funkcie obličiek, ktorí majú dostávať 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 počiatkovej 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 dialýze dostať 100 % odporúčanej dávky; počas dní, keď nepodstupujú hemodialýzu, majú pacienti dostávať zníženú dávku podľa ich klírensu kreatinínu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sú dostupné obmedzené údaje, preto sa má flukonazol podávať u pacientov s dysfunkciou pečene s opatnosťou (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. Fluconazol Kabi sa podáva ako jednorazová denná dávka.

Dávkovanie u detí a dospievajúcich 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	Počiatočná dávka: 6 mg/kg Nasledujúca dávka: 3 mg/kg raz 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 raz denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom recidívy	Dávka: 6 mg/kg raz denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
- Profylaxia <i>Candidy</i> u imunokompromitovaných pacientov	Dávka: 3 až 12 mg/kg raz denne	Závisí od závažnosti a trvania vyvolanej neutropénie (pozri <i>Dávkovanie u dospelých</i>).

- 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 12 mg/kg u detí na dosiahnutie porovnateľnej systémovej expozície.

- 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.

Intravenózna infúzia sa má podávať rýchlosťou neprevyšujúcou 10 ml/minútu. Fluconazol Kabi je pripravený v 9 mg/ml (0,9 %) infúznom roztoku chloridu sodného, pričom každých 200 mg (v 100 ml fľaši) obsahuje 15 mmol Na⁺ a Cl⁻. Keďže Fluconazol Kabi je dostupný ako zriedený roztok chloridu sodného, má sa u pacientov vyžadujúcich obmedzený príjem sodíka alebo tekutín zvážiť rýchlosť podávania tekutín.

Návod na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

Precitlivenosť na príbuzné azolové látky.

Na základe výsledkov interakčnej štúdie pri podávaní viacnásobných dávok je súbežné podávanie s terfenadínom kontraindikované u pacientov užívajúcich viacnásobné dávky Fluconazolu Kabi 400 mg denne alebo vyššie.

Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, a ktoré sa metabolizujú pomocou enzýmu P450 (CYP) 3A4, ako sú cisaprid, astemizol, pimozid, chinidín a erytromycín, je u pacientov dostávajúcich flukonazol kontraindikované (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tinea capitis

Flukonazol bol skúmaný v liečbe *tinea capitis* u detí. Nepreukázal lepšie výsledky ako griseofulvín a celková miera úspešnosti bola menšia ako 20 %. Preto sa Fluconazol Kabi 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*, *lymfokutánná sporotrichóza* a *histoplazmóza* sú obmedzené, čo neumožňuje dávať špecifické odporúčania pre dávkovanie.

Obličkový systém

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

Insuficiencia nadobličiek

Je známe, že ketokonazol spôsobuje insuficienciu nadobličiek a toto sa môže tiež vzťahovať, hoci sa to stáva zriedkavo, aj na flukonazol.

Insuficiencia nadobličiek spojená so súbežným podávaním prednizónu, pozri časť 4.5 „Účinok flukonazolu na iné lieky“.

Systém pečene a žlčových ciest

Fluconazol Kabi 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 zvyčajne reverzibilné.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby flukonazolom objavila abnormalita pečenných 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 žltáčka). Liečba flukonazolom sa má okamžite prerušiť a pacient sa má poradiť s lekárom.

Kardiovaskulárny systém

Niektoré azoly vrátane flukonazolu boli dávané do súvisu s predĺžením QT intervalu na elektrokardiograme. Flukonazol spôsobuje predĺženie QT intervalu prostredníctvom inhibície draslíkového rektifikačného prúdu (I_{Kr}). Predĺženie QT intervalu spôsobené inými liekmi (ako je amiodarón) sa môže zosilniť prostredníctvom inhibície cytochrómu P450 (CYP) 3A4. Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich flukonazol hlásené veľmi zriedkavé prípady predĺženia QT intervalu a *torsade 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. Pacienti s hypokaliémiou a pokročilým srdcovým zlyhaním sú vystavení zvýšenému riziku život ohrozujúcich ventrikulárnych arytmií a *torsade de pointes*.

Fluconazol Kabi 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 podávanie flukonazolu a halofantrínu sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Kožné reakcie

Počas liečby flukonazolom boli u pacientov zriedkavo zaznamenané exfoliatívne kožné reakcie, ako 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 monitorovaní a liečba flukonazolom sa má ukončiť, ak sa objavia *bulózne* lézie alebo multiformný *erytém*.

Precitlivosť

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

Cytochróm P450

Flukonazol je stredne silný inhibítor CYP2C9 a CYP3A4. Flukonazol je tiež silným inhibítorom CYP2C19. Pacienti liečení Fluconazolom Kabi, ktorí sú súčasne 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).

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 fluconazolu (*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

Tento liek obsahuje 88,5 mg sodíka v 25 ml, čo zodpovedá 4,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Maximálna denná dávka tohto lieku zodpovedá 71 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Fluconazol Kabi je považovaný za liek s vysokým obsahom sodíka. To je potrebné vziať do úvahy najmä u pacientov na diéte s nízkym obsahom soli (sodíka).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné použitie s nasledujúcimi liekmi je kontraindikované

Cisaprid

U pacientov, ktorým sa súbežne podával flukonazol a cisaprid, boli hlásené kardiálne príhody vrátane *torsade 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 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 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 *torsade 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 intervalu a zriedkavým výskytom *torsade 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, *torsade de pointes*) a následne náhle srdcovej smrti. Súbežné podávanie flukonazolu a erytromycínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné použitie 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 náhle srdcovej smrti. Tejto kombinácii sa má vyhnúť (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie, pri ktorom je potrebná opatrnosť

Amiodarón

Súbežné podávanie flukonazolu s amiodarónom môže zvýšiť predĺženie QT intervalu. Opatrnosť je potrebná, ak je nevyhnutné súbežné užívanie flukonazolu a amiodarónu, a to najmä s vysokou dávkou flukonazolu (800 mg).

Súbežné použitie 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.

Hydrochlorotiazid

Vo farmakokinetickej interakčnej štúdii, súbežné podávanie viacnásobnej dávky hydrochlorotiazidu zdravým dobrovoľníkom dostávajúcim flukonazol zvýšilo plazmatické koncentrácie flukonazolu o 40 %. Následkom tohto zvýšenia nemusí byť nutná zmena v dávkovacom režime flukonazolu u osôb dostávajúcich súbežne diuretiká.

- Účinok flukonazolu na iné lieky:

Flukonazol je stredne silný inhibítor izoenzýmov 2C9 cytochrómu P450 (CYP) a 3A4. Flukonazol je tiež silný 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 monitorovaní. 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) zvýšil expozíciu účinnej zložky abrocitinibu o 155 %. Ak sa podáva súbežne s flukonazolom, upravte 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 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 *Aspergillus fumigatus*. Klinický význam výsledkov získaných v týchto štúdiách nie je známy.

Antikoagulanciá

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, hematúria a meléna) v súvislosti s predĺžením protrombínového času u pacientov, ktorí dostávali 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 dostávajúcich kumarínový typ antikoagulancií alebo indandiónové antikoagulanciá súbežne s flukonazolom sa má starostlivo monitorovať protrombínový čas. Môže byť potrebná úprava dávky antikoagulancia.

Benzodiazepíny (s krátkym účinkom trvania), 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 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.

Celekoxib

Počas súbežnej liečby s 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 potrebná polovičná dávka celekoxibu.

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. Naviac 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.

Inhibítory 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 sú atorvastatín a simvastatín, alebo prostredníctvom CYP2C9, ako je fluvastatín (znížený metabolizmus statínu v pečeni). Ak je potrebná súbežná liečba, má sa u pacienta sledovať výskyt príznakov myopatie a rabdomyolýzy a má sa monitorovať kreatinkináza. Liečba inhibítormi HMG-CoA reduktázy sa musí ukončiť, ak sa pozoruje významné zvýšenie kreatinkinázy, 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 statín.

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 (dve kapsuly) pokým sa používa inhibítor a zabezpečte dôkladné klinické monitorovanie.

Ivakaftor (samotný alebo v kombinácii s liekmi v rovnakej terapeutickej triede)

Súbežné podávanie s ivakaftorom, potenciátorom transmembránového regulátora vodivosti pri cystickej fibróze (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), zvýšilo expozíciu ivakaftoru 3-násobne a expozíciu hydroxymetylivakaftoru (M1) 1,9-násobne. Je potrebné znížiť dávku ivakaftoru (samotného alebo kombinovaného) podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností pre ivakaftor (samotný alebo kombinovaný).

Olaparib

Stredne silné inhibítory CYP3A4, ako je flukonazol, zvyšujú plazmatické koncentrácie olaparibu; súbežné použitie sa neodporúča. Ak sa nedá vyhnúť kombinácii, 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 *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 nefrotoxicitou. Dávka perorálne podávaného takrolimusu sa má znížiť v závislosti od koncentrácie takrolimusu.

Losartan

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

Lurazidón

Stredne silné inhibitory CYP3A4, ako je flukonazol, môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie lurazidónu. Ak sa súbežnému použitiu nedá vyhnúť, znížte dávku lurazidónu podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností pre lurazidón.

Metadon

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

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 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, meloxikamu, 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.

Rifabutin

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/ritonavikom nebola skúmaná a možno je výraznejšia. Môže byť potrebná úprava dávky sakvinaviru.

Deriváty sulfonylmočoviny

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

Teofylín

V placebom kontrolovanej interakčnej štúdií došlo po podávaní 200 mg flukonazolu počas 14 dní k 18 %-nému 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.

Tofacitinib

Expozícia tofacitinibu sa zvyšuje, keď sa tofacitinib podáva súbežne s liekmi, ktoré spôsobujú stredne silnú inhibíciu CYP3A4 aj silnú inhibíciu CYP2C19 (napr. s flukonazolom). Preto sa v prípade kombinácie s týmito liekmi odporúča znížiť dávku tofacitinibu na 5 mg jedenkrát denne.

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, najmä významnej diurézy, dehydratácie a akútneho zlyhania obličiek. V prípade súbežného používania sa má znížiť dávka tolvaptánu podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností pre tolvaptán a u pacienta sa musí často sledovať výskyt akýchkoľvek nežiaducich reakcií, súvisiacich s tolvaptánom.

Alkaloidy z rodu vinca

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

Vitámín A

Vychádzajúc z kazuistiky u jedného pacienta, ktorý dostával 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

Vorikonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4): Súbežné podávanie perorálneho vorikonazolu (v dávke 400 mg každých 12 hodín po dobu 1 dňa, potom v dávke 200 mg každých 12 hodín po dobu 2,5 dňa) a perorálneho flukonazolu (v dávke 400 mg 1. deň, potom 200 mg každých 24 hodín po dobu 4 dní) 8 zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia viedlo k zvýšeniu C_{max} v priemere o 57 % (90 % IS: 20 %, 107 %) a AUC_τ 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 dostávajú túto kombináciu, majú byť monitorovaní vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií spojených so zidovudínom. Môže sa zväziť 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 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

Gravidita

Z observačnej štúdie vyplynulo zvýšené riziko spontánneho potratu u žien, ktoré boli liečené flukonazolom počas prvého trimestra.

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 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.

Existujú hlásenia o mnohých kongenitálnych abnormalitách (vrátane brachycefálie, dysplázie uší, obrovskej prednej fontanely, ohnutia femuru a radio-humerálnej synostózy) u detí, ktorých matky boli liečené na kokcidiodomykózu vysokou dávkou flukonazolu (400 – 800 mg/deň) po dobu minimálne 3 mesiace alebo dlhšie. Súvislosť medzi použitím flukonazolu a týmito prípadmi nie je zrejma.

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

Pred otehotnením sa po jednorazovej dávke alebo po ukončení liečby odporúča obdobie bez liečby (washout period) trvajúce približne 1 týždeň (čo zodpovedá 5-6 polčasom) (pozri časť 5.2).

Flukonazol v štandardných dávkach a na krátkodobú liečbu sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

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

Dojčenie

Flukonazol sa vylučuje do materského mlieka v rovnakých koncentráciách, ako sú tie v plazme (pozri časť 5.2). Po jednorazovej dávke 150 mg flukonazolu sa môže pokračovať v dojčení. Dojčenie sa neodporúča po opakovanom užívaní flukonazolu alebo po podaní vysokých dávok. Majú sa zvažovať vývojové a zdravotné prínosy dojčenia spolu s klinickou potrebou matky pre Flukonazol Kabi a akýmkoľvek možnými nežiaducimi účinkami Flukonazolu Kabi na dojčené dieťa alebo na základe zdravotného stavu matky.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch flukonazolu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť upozornení na možnosť výskytu závratov a záchvatov (pozri časť 4.8) počas podávania Flukonazolu Kabi a majú byť upovedomení o tom, 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 eozinofiliou 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 alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi a vyrážka.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované a hlásené počas liečby s 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 (častosť 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	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	konstipácia, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach		
Poruchy pečene a žľových ciest	zvýšená alanínaminotransferáza (pozri časť 4.4), zvýšená aspartátaminotransferáza (pozri časť 4.4), zvýšená alkalická fosfatáza v krvi (pozri časť 4.4)	cholestáza (pozri časť 4.4), žltáčka (pozri časť 4.4), zvýšený bilirubín (pozri časť 4.4)	zlyhanie pečene (pozri časť 4.4), hepatocelulárna nekróza (pozri časť 4.4), hepatitída (pozri časť 4.4), poškodenie pečene a hepatocytov (pozri časť 4.4)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka (pozri časť 4.4)	výsyp po lieku* (pozri časť 4.4), urtikária (pozri	toxická epidermálna nekrolýza (pozri	lieková reakcia s eozinofiliou a so systémovými

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
		časť: 4.4), pruritus, zvýšené potenie	časť 4.4), Stevens-Johnson ov syndróm (pozri časť 4.4), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (pozri časť 4.4), dermatitída, exfoliatívna dermatitída, angioedém, edém tváre, alopecia	príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		myalgia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, nevoľnosť, asténia, horúčka		

* Vrátane opakovaného výsypu po lieku na rovnakom mieste/miestach.

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. 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 by sa pravdepodobne dala urýchliť forsírovanou diurézou. Trojhodinová hemodialýza znižuje plazmatické hladiny približne o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

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

Citlivosť *in vitro*

Flukonazol prejavuje *in vitro* antimykotický účinok voči klinicky častým druhom *Candida* (vrátane *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* vykazuje zníženú citlivosť voči fluconazolu, zatiaľ čo *C. krusei* a *C. auris* sú voči flukonazolu rezistentné. MIC a epidemiologická hraničná hodnota (ECOFF) flukonazolu pre *C. guilliermondii* sú vyššie ako pre *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*.

Farmakodynamické účinky

V štúdiách so zvieratami existuje súvislosť medzi hodnotami minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) a účinnosťou voči experimentálnym mykózam spôsobeným *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 na liečbu ústnej kandidózy a v menšej miere na liečbu kandidémie. Podobne je vyličenie 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.

Najčastejšie sa vyskytujúci mechanizmus vzniku 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 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 si môžu vyžadovať alternatívnu antimykotickú liečbu. Mechanizmy rezistencie neboli úplne objasnené u niektorých prirodzene rezistentných (*C. krusei*) alebo novo sa objavujúcich (*C. auris*) druhov *Candida*.

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

(2020) –verzia 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 súviseli s infekciami u ľudí. Tieto hraničné hodnoty sa nachádzajú v nižšie uvedenej tabuľke:

Antimykotikum	Hraničné hodnoty súvisiace s druhmi (C≤/R>) [mg/l]						Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi ^A (C≤/R>) [mg/l]
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

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 pre *C. glabrata* vyššie ako 16 mg/l je treba interpretovať ako rezistentné. Kategória C (citlivé) (≤ 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 sú po intravenóznom alebo perorálnom podaní 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. Maximálne plazmatické koncentrácie pri podaní nalačno sa dosahujú za 0,5 – 1,5 hodiny po podaní. Plazmatické koncentrácie sú úmerné podanej dávke. Deväťdesiat percent hladiny rovnovážneho stavu sa pri opakovanom podávaní jednej dávky denne dosiahne na 4. - 5. deň. Podaním nasycovacej dávky (1. deň liečby) vo výške dvojnásobku bežnej dennej dávky sa 90 % hladiny rovnovážneho stavu dosiahne už na 2. deň liečby.

Distribúcia

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

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

Vysoké koncentrácie flukonazolu v koži, vyššie než koncentrácie v sére, sa dosahujú v stratum corneum, epidermis-dermis a vo vylučovanom pote. Flukonazol sa akumuluje v stratum corneum. Pri dávke 50 mg 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 koncentrácia flukonazolu 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 nechtov bolo možné odmerať ešte 6 mesiacov po ukončení liečby.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Polčas eliminácie flukonazolu z plazmy je približne 30 hodín. 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 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

U desiatich dojčiacich žien, ktoré dočasne alebo natrvalo ukončili dojčenie svojich detí, sa farmakokinetickou štúdiou hodnotili koncentrácie flukonazolu v plazme a materskom mlieku 48 hodín po jednorazovej dávke 150 mg flukonazolu. Flukonazol bol zistený v materskom mlieku pri priemernej koncentrácii, z toho približne 98 % v materskej plazme. Priemerná maximálna koncentrácia materského mlieka bola 2,61 mg/l po 5,2 hodinách od podania dávky. Odhadovaná denná dojčenská dávka flukonazolu z materského mlieka (za predpokladu priemernej spotreby mlieka 150 ml/kg/deň) na základe priemernej maximálnej koncentrácie mlieka je 0,39 mg/kg/deň, čo je približne 40 % odporúčanej neonatálnej dávky (<2 týždne veku) alebo 13 % odporúčanej dojčenskej dávky pre kandidózu slizníc.

Farmakokinetika u detí

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

Po podaní 2 - 8 mg/kg flukonazolu deťom vo veku od 9 mesiacov do 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. 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 7. 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 1184 (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 jedincov 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 normálnych mladých dobrovoľníkov mužského pohlavia. Súbežné podávanie diuretík nezmenilo významne AUC alebo C_{max} . Okrem toho klírens kreatinínu (74 ml/min), percento lieku izolovaného v moči v nezmenenej podobe (0 - 24 h, 22 %) a odhadovaná hodnota renálneho 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 vyššie, než je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Karcinogenéza

U myší 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.

Mutagenéza

Flukonazol, s metabolickou aktiváciou alebo bez nej, bol negatívny pri testoch mutagenicity v 4 kmeňoch *Salmonella typhimurium*, a v systéme L5178Y lymfómu u myší. Cytogenetické štúdie *in vivo* (myšie bunky kostnej drene po perorálnom podaní flukonazolu) a *in vitro* (ľudské lymfocyty vystavené flukonazolu v dávke 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$) nepreukázali žiadne chromozomálne mutácie.

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 rebra, 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 rebra, 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-spezifickým 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

chlorid sodný
voda na injekcie
kyselina chlorovodíková alebo hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorený:

LDPE fľaša (KabiPac®): 3 roky

Polyolefinový vak (**freeflex**®): 2 roky

Po otvorení:

Liek sa má použiť ihneď.

Po zriedení:

Pred podaním sa nemusí zriediť.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného lieku sa stanovila na 24 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď.

Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Polyolefinové vaky (**freeflex**®): Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

LDPE fľaša (KabiPac®): Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po riedení alebo po otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Infúzny roztok je dodávaný v LDPE fľašiach (KabiPac®) alebo polyolefinových vakoch (**freeflex**®).

Veľkosti balenia

50 ml fľaše alebo 50 ml vaky (100 mg flukonazolu) v baleniach po 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 alebo 60.

100 ml fľaše alebo 100 ml vaky (200 mg flukonazolu) v baleniach po 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 alebo 60.

200 ml fľaše alebo 200 ml vaky (400 mg flukonazolu) v baleniach po 1, 10, 20, 25, 30 alebo 40.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pred podaním sa má roztok vizuálne skontrolovať a majú sa použiť len číre roztoky bez častíc. Nepoužívajte, ak je fľaša/vak poškodená/ý.

Intravenózne infúzne roztoky flukonazolu sú kompatibilné s nasledovnými infúznymi roztokmi:

- 20 % roztok glukózy,
- Ringerov roztok,
- Hartmannov roztok,

- Roztok chloridu draselného v 5 % roztoku glukózy,
- 4,2 % roztok hydrogénuhličitanu sodného,
- Roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Infúzny roztok flukonazolu sa môže podávať existujúcou infúznou súpravou s jedným z vyššie uvedených roztokov. Hoci neboli zaznamenané žiadne špecifické inkompatibility, miešanie s akýmkoľvek inými liekmi pred podaním infúzie sa neodporúča.

Infúzny roztok je určený len na jednorazové použitie. Po použití fľašu/vak a akékoľvek zvyšky roztoku zlikvidujte.

Riedenie sa má robiť za aseptických podmienok. Roztok sa má pred podaním skontrolovať vizuálne kvôli výskytu častíc a zmene sfarbenia. Roztok sa môže použiť len vtedy, ak je číry a bez častíc.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

26/0066/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. február 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. jún 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024