

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MEDOFLUCON 50 mg
MEDOFLUCON 150 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

MEDOFLUCON 50 mg: Jedna kapsula obsahuje 50 mg flukonazolu.
MEDOFLUCON 150 mg: Jedna kapsula obsahuje 150 mg flukonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza
Jedna tvrdá kapsula MEDOFLUCON 50 mg obsahuje 48,0 mg laktózy.
Jedna tvrdá kapsula MEDOFLUCON 150 mg obsahuje 145,0 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

MEDOFLUCON 50 mg: bielo modré kapsuly s bielym práškom.
MEDOFLUCON 150 mg: modré kapsuly s bielym práškom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

MEDOFLUCON je indikovaný u dospelých pri nasledujúcich mykotických infekciách (pozri časť 5.1).

MEDOFLUCON 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 atrofickéj 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.

MEDOFLUCON 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)).

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

MEDOFLUCON je indikovaný na liečbu kandidózy slizníc (orofaryngálnej, ezofágovej), invazívnej kandidózy, kryptokokovej meningitídy a na profylaxiu kandidových infekcií u imunokompromitovaných pacientov. MEDOFLUCON 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 zväziť 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	Nasycovacia dávka: 400 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 200 mg až 400 mg jedenkrát denne	Zvyčajne aspoň 6 až 8 týždňov. Pri život ohrozujúcich infekciách sa denná dávka môže zvýšiť na 800 mg.
	- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidívy	200 mg jedenkrát denne	Neobmedzená pri dennej dávke 200 mg.
Kokcidioidomykóza	200 mg až 400 mg jedenkrát denne	11 mesiacov až do 24 mesiacov alebo dlhšia v závislosti od pacienta. Pri niektorých infekciách a zvlášť pri meningálnom ochorení sa môže zväziť denná dávka 800 mg.	
Invazívna kandidóza a iné kandidové infekcie	Nasycovacia dávka: 800 mg 1. deň Nasledujúca	Vo všeobecnosti je odporúčaná dĺžka liečby pre kandidémiu 2 týždne po prvom negatívnom výsledku krvnej kultivácie a ústupe	

Indikácie		Dávkovanie	Dĺžka liečby
		dávka 400 mg jedenkrát denne	prejavov 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 jedenkrát 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 jedenkrát 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 jedenkrát denne	7 až 21 dní. Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u ťažko imunokompromitovaných pacientov.
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg jedenkrát denne	14 dní
	- Chronická mukokutánna kandidóza	50 mg až 100 mg jedenkrát denne	Až do 28 dní. Dlhšie obdobie závisí tak od závažnosti infekcie, ako aj od základnej imunokompromitácie a infekcie.
Prevenia relapsu kandidózy slizníc u pacientov infikovaných HIV, ktorí majú vysoké riziko už prekonaného relapsu	- Orofaryngálna kandidóza	100 mg až 200 mg jedenkrát denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
	- Ezofágová kandidóza	100 mg až 200 mg jedenkrát denne alebo 200 mg 3-krát za týždeň	Neobmedzené obdobie u pacientov s chronickou imunosupresiou.
Genitálna kandidóza	- Akútna vaginálna kandidóza - Kandidová balanitída	150 mg	Jednorazová dávka.
	- Liečba a profylaxia recidivujúcej vaginálnej kandidózy (4 alebo viac epizód za rok)	150 mg každý tretí deň, celkovo 3 dávky (1., 4., a 7. deň), potom nasleduje udržiavacia dávka 150 mg jedenkrát týždenne	Udržiavacia dávka: 6 mesiacov.

Indikácie	Dávkovanie	Dĺžka liečby	
Dermatomykóza	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - kandidové infekcie	150 mg jedenkrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát denne	2 až 4 týždne, <i>tinea pedis</i> môže vyžadovať liečbu až do 6 týždňov.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg až 400 mg jedenkrát týždenne	1 až 3 týždne
		50 mg jedenkrát denne	2 až 4 týždne
	- <i>tinea unguium</i> (<i>onychomykóza</i>)	150 mg jedenkrát týždenne	Liečba má pokračovať až dovtedy, kým infikovaný necht nie je nahradený novým (narastie nepoškodený necht). Rast nových nechtov na rukách trvá obvykle 3 až 6 mesiacov a na nohách 6 až 12 mesiacov. Rýchlosť rastu však môže byť veľmi individuálna a závisí od veku. Po úspešnej liečbe dlhodobej chronickej infekcie nechty ostávajú niekedy zdeformované.
Profylaxia kandidovej infekcie u pacientov s dlhodobou neutropéniou	200 mg až 400 mg jedenkrát denne	Liečba má začať niekoľko dní pred očakávaným nástupom neutropénie a pokračovať ešte 7 dní po vyliečení neutropénie potom, čo počet neutrofilov stúpne nad 1 000 buniek/mm ³ .	

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

MEDOFLUCON sa vylučuje prevažne močom a to ako nezmenená forma liečiva. Ak sa flukonazol podáva jednorazovo, liečbu nie je potrebné upravovať. Pacientom (vrátane detí a dospelých) s poruchou funkcie obličiek, ktorí majú užívať opakované dávky flukonazolu, sa má podať úvodná dávka 50 mg až 400 mg v závislosti od odporúčanej dennej dávky pre danú indikáciu. Po tejto úvodnej nasycovacej dávke sa má denná dávka (podľa indikácie) upraviť podľa nasledujúcej tabuľky:

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Maximálna denná dávka 400 mg sa u detí a dospievajúcich nesmie prekročiť.

Dĺžka liečby, tak ako pri podobných infekciách u dospelých, závisí od klinickej a mykologickej odpovede. MEDOFLUCON 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	Úvodná dávka: 6 mg/kg Nasledujúca dávka: 3 mg/kg jedenkrát denne	Prvý deň liečby sa má podať úvodná dávka, aby sa rýchlejšie dosiahli rovnovážne hladiny.
- Invazívna kandidóza - Kryptokoková meningitída	Dávka: 6 až 12 mg/kg jedenkrát denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
- Udržiavacia liečba na zabránenie relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom recidívy	Dávka: 6 mg/kg jedenkrát denne	Závisí od závažnosti ochorenia.
- Profylaxia <i>Candidy</i> u imunokompromitovaných pacientov	Dávka: 3 až 12 mg/kg jedenkrát 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.

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

Kapsuly lieku MEDOFLUCON sa podávajú perorálne. Kapsuly sa majú prehltnúť celé a nezávisle od príjmu jedla.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Na základe výsledkov interakčnej štúdie pri podávaní viacnásobných dávok je súbežné podávanie s terfenadínom kontraindikované u pacientov užívajúcich viacnásobné dávky MEDOFLUCONU 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 užívajúcich 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 MEDOFLUCON 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 *parakoccidiodomykóza*, *lymfokutánná sporotrichóza* a *histoplazmóza* sú obmedzené, čo neumožňuje dávať špecifické odporúčania pre dávkovanie.

Obličkový systém

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

Nedostatočnosť nadobličiek

Je známe, že ketokonazol spôsobuje nedostatočnosť nadobličiek a tá sa môže, aj keď zriedkavo, pozorovať aj pri flukonazole.

Nedostatočnosť nadobličiek súvisiaca so súbežnou liečbou prednizónom, pozri časť 4.5 **Účinok flukonazolu na iné lieky.**

Systém pečene a žlčových ciest

MEDOFLUCON sa má podávať s opatrnosťou pacientom s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

MEDOFLUCON 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 objavia abnormality pečňových 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 rektifikačného draslíkového kanála (I_{Kr}). Predĺženie QT intervalu spôsobené inými liekmi (ako amiodarón) môže byť zosilnené prostredníctvom inhibície cytochrómu P450 (CYP) 3A4. Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich MEDOFLUCON 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 súbežná liečba, ktoré sa mohli podieľať na ich vzniku. Pacienti s hypokalémiou a pokročilým srdcovým zlyhaním majú zvýšené riziko vzniku život ohrozujúcich ventrikulárnych arytmií a *torsades de pointes*.

MEDOFLUCON 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

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

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.

Precitlivenosť

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

Cytochróm P450

Flukonazol je stredne silný inhibitor CYP2C9 a CYP3A4. Flukonazol je tiež silným inhibítorom CYP2C19. Pacienti liečení MEDOFLUCONom, 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).

Pomocné látky

MEDOFLUCON obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, vrodeneho nedostatku laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie, nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej kapsule, 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 *torsade de pointes*. Kontrolovaná štúdia ukázala, že súbežné podávanie flukonazolu 200 mg jedenkrát denne a cisapridu 20 mg štyrikrát denne viedlo k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií cisapridu a predĺženiu QTc intervalu. Súbežná liečba s flukonazolom a cisapridom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Terfenadín: Kvôli výskytu závažných kardiálnych 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 signifikantnému 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 náhlejšej 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 náhlejšej srdcovej smrti. Tejto kombinácii je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie s liekmi, ktoré vyžaduje opatrnosť:

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

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

Účinok iných liekov na flukonazol

Rifampicín: Súbežné podávanie flukonazolu a rifampicínu 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.

Hydrochlórotiazid: V štúdií farmakokinetickej interakcie spôsobilo súbežné podávanie viacnásobných dávok hydrochlórotiazidu zdravým dobrovoľníkom dostávajúcim flukonazol zvýšenie plazmatickej koncentrácie flukonazolu o 40 %. Účinok tohto zvýšenia nevyžaduje zmenu v dávkovacom režime flukonazolu u jedincov súbežne dostávajúcich diuretiká.

Účinok flukonazolu na iné lieky

Flukonazol je stredne silný inhibítor izoenzýmu 2C9 a 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Flukonazol je tiež silným inhibítorom izoenzýmu CYP2C19. Okrem nižšie uvedených pozorovaných/zaznamenaných interakcií existuje riziko zvýšenej plazmatickej koncentrácie ďalších zlúčenín metabolizovaných pomocou CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 pri ich súbežnom podávaní s flukonazolom. Preto pri použití týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť a pacienti majú byť starostlivo 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 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 myší preukázalo nasledujúce výsledky: malý aditívny antimykotický účinok pri systémových infekciách s *C. albicans*, žiadne interakcie pri intrakraniálnej infekcii s *Cryptococcus neoformans* a antagonizmus oboch liekov pri systémových infekciách s *Aspergillus fumigatus*. Klinický význam výsledkov získaných v týchto štúdiách nie je známy.

Antikoagulancia: Podobne ako 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 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 antikoagulancií 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 zväziť 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. 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.

Inhibítory 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 kreatínkináza. Liečba inhibítormi HMG-CoA reductázy sa musí ukončiť, ak sa pozoruje významné zvýšenie kreatínkinázy, alebo ak sa diagnostikuje myopatia/rabdomyolýza alebo existuje podozrenie na ňu.

Ibrutinib: stredne silné inhibítory CYP3A4, ako je flukonazol, zvyšujú plazmatické koncentrácie ibrutinibu a môžu zvyšovať riziko toxicity. Ak sa tejto kombinácii nedá vyhnúť, znížte dávku ibrutinibu podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností lieku IMBRUVICA (ibrutinib) a zabezpečte dôkladné klinické monitorovanie.

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

Olaparib: Flukonazol ako stredne silný inhibítor CYP3A4 zvyšuje plazmatické koncentrácie olaparibu; súbežné používanie sa neodporúča. Ak je nevyhnutná kombinácia, obmedzte dávku olaparibu na 200 mg 2-krát 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.

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

Nesteroidové antiflogistiká (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID): C_{max} flurbiprofenu sa zvýšila o 23 % a jeho AUC o 81 %, keď sa podával súbežne s flukonazolom, v porovnaní s podaním flurbiprofenu samotného. Podobne sa zvýšila C_{max} farmakologicky 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. naproxénu, 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/ritonavikom nebola skúmaná a možno je výraznejšia. Môže byť potrebná úprava dávky sachinaviru.

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 prejavy toxicity.

Tofacitinib: K zvýšenej expozícii tofacitinibu dochádza, keď sa tofacitinib podáva súbežne s liekmi, ktoré vedú k stredne silnej inhibícii CYP3A4, ako aj k silnej inhibícii CYP2C19 (napr. s flukonazolom). Odporúča sa preto znížiť dávku tofacitinibu na 5 mg jedenkrát denne, keď sa podáva súbežne s týmito liekmi.

Vinca alkaloidy: 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.

Vitamín 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, 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_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 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: Vykonali sa dve farmakokinetické štúdie s kombinovanými perorálnymi kontraceptívami a opakovane podávaným flukonazolom. V štúdií, 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 pozorovacej štúdie vyplýva zvýšené riziko spontánneho potratu u žien liečených flukonazolom počas prvého trimestra.

U dojčiat, ktorých matky boli liečené aspoň tri mesiace vysokými dávkami (400 – 800 mg denne) flukonazolu na kokcidioidomykózu, boli hlásené prípady početných vrodených abnormalít (vrátane brachycefálie, ušnej dysplázie, obrovskej prednej fontanely, ohnutia femuru a radio-humerálnej synostózy). Vzťah medzi použitím flukonazolu a týmito udalosťami nie je jasný.

V štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

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

Flukonazol vo vysokej dávke a/alebo v predĺžených režimoch sa nesmie používať počas gravidity, s výnimkou potenciálne život ohrozujúcich infekcií.

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 štúdií bola expozícia perorálnemu flukonazolu v prvom trimestri spájaná s mierne zvýšeným rizikom muskuloskeletálnych malformácií zodpovedajúcemu 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.

Dojčenie

Flukonazol prechádza do materského mlieka, kde dosahuje koncentrácie podobné koncentráciám v plazme (pozri časť 5.2). V dojčení možno pokračovať po jednorazovom podaní flukonazolu v dávke 150 mg. Dojčenie sa odporúča prerušiť po opakovanom podávaní alebo po podaní vysokej dávky flukonazolu. Vývojové a zdravotné benefity dojčenia sa majú zvážiť v rámci klinickej potreby MEDOFLUCONU pre matku a taktiež sa majú zvážiť potenciálne nežiaduce účinky MEDOFLUCONU alebo základného ochorenia matky na dojčené dieťa.

Fertilita

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

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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 liekom MEDOFLUCON s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	agranulocytóza, leukopénia, trombocytopénia, neutropénia	
Poruchy imunitného systému			anafylaxia	
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	Hypercholesterolémia, hypertriacylglycerolémia, hypokaliémia	
Psychické poruchy		somnolencia, insomnia		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	epileptické záchvaty, parestézia, závraty, porucha chuti	tremor	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			<i>Torsade 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 žilových 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), žltacka (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 časť 4.4), pruritus, zvýšené potenie	toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4), Stevensov-Johnsonov syndróm (pozri časť 4.4),	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
			akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (pozri časť 4.4), dermatitída, exfoliatívna dermatitída, angioedém, edém tváre, alopecia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		myalgia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, nevoľnosť, asténia, horúčka		

* vrátane fixovaného výsypu po užití lieku

Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

Pediatrická populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Boli zaznamenané prípady predávkovania MEDOFLUCONom. Súbežne boli hlásené halucinácie a paranoidné správanie.

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

Flukonazol sa vylučuje prevažne 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 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 dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

Vzťah farmakokinetiky/farmakodynamiky

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

Mechanizmy rezistencie

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

Boli hlásené prípady superinfekcie inými druhmi *Candida* než *C. albicans*, ktoré často vykazujú primárne zníženú citlivosť (*C. glabrata*) alebo rezistenciu na flukonazol (napr. *C. crusei*, *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 nie je vhodný na liečbu týmto liekom.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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. 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 jedenkrát denne bola koncentrácia flukonazolu po 12 dňoch 73 µg/g tkaniva a ešte 7 dní po ukončení liečby bola koncentrácia flukonazolu stále 5,8 µg/g tkaniva. Pri dávke 150 mg raz týždenne bola koncentrácia flukonazolu v stratum corneum na 7. deň 23,4 µg/g tkaniva a 7 dní po druhej dávke bola koncentrácia flukonazolu stále 7,1 µg/g tkaniva.

Koncentrácia flukonazolu v nechtoch po štyroch mesiacoch užívania dávky 150 mg 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 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 jedenkrát 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

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

Farmakokinetika u detí

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

Po podaní 2 - 8 mg/kg flukonazolu deťom vo veku medzi 9 mesiacmi až 15 rokmi sa zistila AUC asi 38 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 siedmy deň a na 47 (v rozmedzí 27 – 68) na 13. deň. Plocha pod krivkou (µg.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 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 súbežne diuretiká. Hodnota C_{max} 1,54 µg/ml sa dosiahla 1,3 hodiny po podaní. Priemerná hodnota AUC bola

76,4 ± 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. Súbežné podávanie diuretík nezmenilo významne AUC alebo C_{max}. Okrem toho klírens kreatinínu (74 ml/min), percento lieku izolovaného v moči v nezmenenej podobe (0 - 24 h, 22 %) a odhadovaná hodnota renálneho klírnsu flukonazolu (0,124 ml/min/kg) u starších osôb boli všeobecne nižšie než hodnoty u mladších dobrovoľníkov. Zdá sa teda, že zmena v hladinách flukonazolu u starších osôb súvisí so zníženou funkciou obličiek u tejto skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Karcinogenéza

U myši a potkanov, 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 myši. Cytogenetické štúdie *in vivo* (bunky myšacej kostnej drene po perorálnom podaní flukonazolu) a *in vitro* (ľudské lymfocyty vystavené účinku flukonazolu v dávke 1 000 µg/ml) nepreukázali žiadny dôkaz chromozomálnych mutácií.

Reprodukčná toxicita

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

Pri dávkach 5 alebo 10 mg/kg sa nepozorovali žiadne účinky na plod; nárast výskytu anatomických variácií plodu (nadpočetné rebrá, dilatácia obličkovej panvičky) a oneskorená osifikácia sa pozorovali pri dávkach 25 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, rászštep 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 protrahaný pôrod. Tieto poruchy boli spojené s miernym zvýšením počtu mŕtvonarodených mláďat a znížením neonatálneho prežitia pri týchto dávkach. Ovplyvnenie pôrodu súvisí s druhovo-špecifickým účinkom vysokých dávok flukonazolu znižujúcim estrogén. U žien liečených flukonazolom sa takáto hormonálna zmena nezistila (pozri časť 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy
predželatinovaný kukuričný škrob
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý
laurylsíran sodný

Zloženie obalu kapsuly (MEDOFLUCON 50 mg)

želatína (E 441)
oxid titaničitý (E 171)
indigokarmín (E 132)

Zloženie obalu kapsuly (MEDOFLUCON 150 mg)

želatína (E 441)
oxid titaničitý (E 171)
patentová modrá V (E 131)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C. Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 mg kapsuly sú balené v blistroch PVC/Al po 7 a 10 kapsulách.
150 mg kapsuly sú balené v blistroch PVC/Al po 1 alebo 10 kapsulách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupolis Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

MEDOFLUCON 50 mg: 26/0293/01-S
MEDOFLUCON 150 mg: 26/0294/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29.10.2001
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30.07.2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2021