

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Fluco Sandoz 50 mg  
Fluco Sandoz 100 mg  
Fluco Sandoz 150 mg

tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg flukonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula tiež obsahuje 37 mg laktózy.

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg flukonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula tiež obsahuje 74 mg laktózy.

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg flukonazolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tvrdá kapsula tiež obsahuje 110 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Fluco Sandoz 50 mg : biele/svetlomodré, nepriehľadné tvrdé kapsuly s veľkosťou č.4

Fluco Sandoz 100 mg : biele/modré, nepriehľadné tvrdé kapsuly s veľkosťou č.2

Fluco Sandoz 150 mg : biele, nepriehľadné tvrdé kapsuly s veľkosťou č.1

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Fluco Sandoz je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií vyvolaných hubami (pozri časť 5.1).

Fluco Sandoz je indikovaný dospelým na liečbu:

- kryptokokovej meningitídy (pozri časť 4.4)
- kokcidioidomykózy (pozri časť 4.4)
- invazívnej kandidózy
- kandidózy slizníc vrátane orofaryngeálnej, ezofágovej kandidózy, kandidúrie a chronickej mukokutánnej kandidózy
- chronickej orálnej atrofickej kandidózy (zápalov sprevádzajúcich umelé náhrady chrupu), keď dentálna hygiena a lokálna liečba nie sú dostatočné
- akútnej alebo recidivujúcej vaginálnej kandidózy; keď lokálna liečba nie je vhodná
- kandidovej balanitídy, keď lokálna liečba nie je vhodná

- dermatomykózy vrátane *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* a kožných kandidových infekcií, keď je indikovaná systémová liečba
- *tinea unguium* (onychomykózy), keď sa iné liečivá nepovažujú za vhodné

Fluco Sandoz je indikovaný dospelým na profylaxiu:

- relapsu kryptokokovej meningitídy u pacientov s vysokým rizikom recidív
- relapsu orofaryngálnej alebo ezofágovej kandidózy u pacientov infikovaných HIV, u ktorých existuje vysoké riziko recidívy
- 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))

Fluco Sandoz je indikovaný novorodencom narodeným v termíne, dojčatám, batol'atám, deťom a dospievajúcim vo veku od 0 do 17 rokov:

Fluco Sandoz je indikovaný na liečbu kandidózy slizníc (orofaryngálnej, ezofágovej), invazívnej kandidózy, kryptokokovej meningitídy a na profylaxiu kandidových infekcií u imunokompromitovaných pacientov. Fluco Sandoz 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, ako 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 zvážiť oficiálne odporúčanie.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### Dávkovanie

Dávka musí vychádzať z charakteru 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
<b>Kryptokokóza</b>	- Liečba kryptokokovej meningitídy	Nasyčovacia 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.
<b>Kokcidioidomykóza</b>		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.
<b>Invazívna kandidóza</b>		Nasyčovacia dávka: 800 mg 1. deň Nasledujúca dávka: 400 mg jedenkrát denne	Vo všeobecnosti je odporúčaná dĺžka liečby pre kandidémiu 2 týždne po prvom negatívnom výsledku krvnej kultivácie a ústupe prejavov a príznakov charakteristických pre kandidémiu.
<b>Liečba kandidózy slizníc</b>	- Orofaryngálna kandidóza	Nasyčovacia 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 pacientov so závažne oslabenou funkciou imunitného systému.
	- Ezofágová kandidóza	Nasyčovacia 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 u pacientov so závažne oslabenou funkciou imunitného systému.
	- Kandidúria	200 mg až 400 mg jedenkrát denne	7 až 21 dní. Dlhšie obdobie sa môže aplikovať u pacientov so závažne oslabenou funkciou imunitného systému.
	- 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 od závažnosti infekcie, ako aj od základnej imunokompromitácie a infekcie.

<b>Prevenia relapsu kandidózy slizníc u pacientov infikovaných HIV, u ktorých existuje vysoké riziko relapsu</b>	- 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.
<b>Genitálna kandidóza</b>	- Akúttna vaginálna kandidóza - Kandidová balanitída	150 mg	Jednorazová dávka.
	- Liečba a profylaxia recidivujúcej vaginálnej kandidózy (4 alebo viac epizód za rok)	150 mg každý tretí deň, celkovo 3 dávky (1., 4., a 7. deň), potom nasleduje udržiavacia dávka 150 mg raz týždenne	Udržiavacia dávka: 6 mesiacov.
<b>Dermatomykóza</b>	- <i>tinea pedis</i> - <i>tinea corporis</i> - <i>tinea cruris</i> - kandidové infekcie	150 mg jedenkrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát denne	2 až 4 týždne, <i>tinea pedis</i> môže vyžadovať liečbu až do 6 týždňov.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg až 400 mg jedenkrát týždenne	1 až 3 týždne
		50 mg jedenkrát denne	2 až 4 týždne
	- <i>tinea unguium</i> (onychomykóza)	150 mg jedenkrát týždenne	Liečba má 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.
<b>Profylaxia kandidovej infekcie u pacientov s dlhodobou neutropéniou</b>		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 <sup>3</sup> .

Osobitné skupiny pacientov*Starší ľudia*

Dávka sa má upraviť podľa funkcie obličiek (pozri "Porucha funkcie obličiek").

### Porucha funkcie obličiek

Fluco Sandoz 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 pediatrickej populácie nemá prekročiť.

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

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

*Dojčatá, batolátá a deti (vo veku od 28. 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 kvasinky <i>Candida</i> u pacientov s oslabeným imunitným systémom	Dávka: 3 až 12 mg/kg jedenkrát denne	Závisí od závažnosti a trvania vyvolanej neutropénie (pozri Dávkovanie u dospelých)

*Dospelí (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 dospelých nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje o bezpečnosti pre ostatné pediatrické indikácie sú opísané v časti 4.8. Ak je liečba u dospelých (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).

<b>Veková skupina</b>	<b>Dávkovanie</b>	<b>Odporúčania</b>
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 (kapsuly) alebo formou intravenózneho infúzie (infúzny roztok), cesta podania závisí od klinického stavu pacienta. Pri prechode z intravenózneho spôsobu podávania na perorálny, alebo naopak, nie je potrebné meniť dennú dávku.

Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu a silu podľa veku, váhy a dávky. Lieková forma kapsuly nie je prispôbená pre používanie u dojčiat a malých detí.

Kapsuly sa majú prehltnúť celé a nezávisle od príjmu jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť 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 lieku Fluco Sandoz 400 mg denne alebo vyššie.

Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a sú metabolizované 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 Fluco Sandoz 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 *parakocidioidomykóza*, *lymfokutánna sporotrichóza* a *histoplazmóza* sú obmedzené, čo neumožňuje dávať špecifické odporúčania pre dávkovanie.

#### Obličkový systém

Flukonazol 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

Flukonazol sa má podávať s opatrnosťou pacientom s poruchou funkcie pečene.

Flukonazol sa spájal so zriedkavými prípadmi závažnej hepatotoxicity, vrátane úmrtí, ktoré sa vyskytli predovšetkým u pacientov so závažným základným ochorením. V prípadoch hepatotoxicity súvisiacej s flukonazolom sa nepozoroval žiaden súvis s celkovou dennou dávkou, dĺžkou liečby, pohlavím, ani vekom pacienta. Prejavy hepatotoxicity súvisiace s flukonazolom boli zvyčajne po prerušení liečby reverzibilné.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby flukonazolom objavia nezvyčajné hodnoty testov funkcie pečene, musia byť starostlivo monitorovaní kvôli možnému vzniku závažnejšieho poškodenia pečene. Pacient má byť informovaný o príznakoch, ktoré poukazujú na závažný účinok na funkciu pečene (významná asténia, anorexia, pretrvávajúca nauzea, vracanie a žltacka). Liečba flukonazolom sa má okamžite prerušiť a pacient sa má poradiť s lekárom.

#### Kardiovaskulárny systém

Niektoré azoly vrátane flukonazolu sa dávali do súvisu s predĺžením QT intervalu na elektrokardiograme. Flukonazol spôsobuje predĺženie QT intervalu inhibíciou draslíkového prúdu v rektifikačných draslíkových kanáloch (I<sub>Kr</sub>). Predĺženie QT intervalu spôsobené inými liekmi (ako je amiodarón) môže byť zosilnené prostredníctvom inhibície cytochrómu P450 (CYP) 3A4. Počas sledovania po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich flukonazol hlásené zriedkavé prípady predĺženia QT intervalu a *torsades de pointes*. Tieto hlásenia zahŕňali ťažko chorých pacientov s viacerými rizikovými faktormi pre vznik týchto porúch, ako sú ochorenie srdca charakterizované zmenou jeho anatomických štruktúr, poruchy rovnováhy elektrolytov a súbežná liečba, ktoré sa mohli podieľať na ich vzniku. Pacienti s hypokaliémiou a pokročilým zlyhávaním srdca majú zvýšené riziko výskytu život ohrozujúcich ventrikulárnych arytmií a *torsades de pointes*.

Fluco Sandoz sa má podávať s opatrnosťou pacientom s potenciálne proarytmogénnymi stavmi.

Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval a sú metabolizované pomocou enzýmu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

#### Halofantrín

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

#### Dermatologické reakcie

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

#### Precitlivenosť

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

#### Cytochróm P450

Flukonazol je stredne silný inhibítor CYP2C9 a CYP3A4. Flukonazol je tiež silným inhibítorom CYP2C19. Pacienti užívajúci flukonazol súbežne s liekmi, ktoré majú úzke terapeutické okno, a ktoré sú metabolizované 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 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.

#### Fluco Sandoz obsahuje laktózu a sodík

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 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 prípady srdcových príhod vrátane *torsades de pointes*. V kontrolnej štúdii sa zistilo, že súbežné užívanie flukonazolu v dávke 200 mg jedenkrát denne a cisapridu v dávke 20 mg štyrikrát denne viedlo k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií cisapridu a k predĺženiu QTc intervalu. Súbežná liečba flukonazolom a cisapridom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Terfenadín: Kvôli výskytu závažných srdcových dysrytmií v dôsledku predĺženia QTc intervalu sa u pacientov, ktorí užívali azolové antimykotiká spolu s terfenadínom, vykonali interakčné štúdie. V jednej štúdii s dennou dávkou 200 mg flukonazolu sa predĺženie QTc intervalu nepotvrdilo. V ďalšej štúdii s dennou dávkou 400 mg a 800 mg flukonazolu sa dokázalo, 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 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 intervalu a zriedkavým výskytom *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a astemizolu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pimozid: Hoci neboli vykonané žiadne *in vitro* ani *in vivo* štúdie, súbežné podávanie flukonazolu s pimozidom môže viesť k inhibícii metabolizmu pimozidu. Zvýšené plazmatické koncentrácie pimozidu môžu viesť k predĺženiu QT intervalu a zriedkavým výskytom *torsades de pointes*. Súbežné podávanie flukonazolu a pimozidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Chinidín: Hoci 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 môže zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*) a následne spôsobiť náhlu srdcovú smrť. 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 môže zvyšovať riziko kardiotoxicity (predĺžený QT interval, *torsades de pointes*) a následne spôsobiť náhlu srdcovú smrť. Tejto kombinácii je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.4).

*Súbežné užívanie, pri ktorom je potrebná opatrnosť:*

**Amiodarón:** Súbežné podávanie flukonazolu s amiodarónom môže viesť k predĺženiu QT intervalu. Ak je súbežné podávanie flukonazolu s amiodarónom nevyhnutné, je potrebná opatrnosť, najmä pri podávaní vysokých dávok flukonazolu (800 mg).

*Súbežné užívanie s nasledujúcimi liekmi vedie k opatreniam a úpravám dávky:*

Účinok iných liekov na flukonazol

**Rifampicín:** Súbežne podávanie flukonazolu a rifampicínu viedlo k zníženiu hodnoty AUC (area under curve, plocha pod krivkou) flukonazolu o 25 % a skráteniu jeho biologického polčasu o 20 %. U pacientov súbežne užívajúcich rifampicín sa má zvážiť zvýšenie dávky flukonazolu.

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

**Hydrochlórtiazid:** V štúdií farmakokinetickej interakcie spôsobilo súbežné podávanie viacnásobných dávok hydrochlórtiazidu zdravým dobrovoľníkom dostávajúcim flukonazolom zvýšenie plazmatickej koncentrácie flukonazolu o 40 %. Účinok tohto zvýšenia by nemal vyžadovať zmenu v dávkovacom režime flukonazolu u osôb súbežne dostávajúcich diuretiká.

Účinok flukonazolu na iné lieky

Flukonazol je stredne silný inhibítor izoenzýmov 2C9 a 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Flukonazol je tiež silným inhibítorom izoenzýmu CYP2C19. Okrem pozorovaných/ zaznamenaných interakcií, ktoré sú uvedené nižšie, 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) zvyšuje expozíciu terapeuticky účinnej zložky abrocitinibu o 155 %. Ak sa podáva súbežne s flukonazolom, je potrebné upraviť dávku abrocitinibu podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností pre abrocitinib.

**Alfentanil:** Pri súbežnej liečbe s flukonazolom (400 mg) a intravenóznym alfentanilom (20 µg/kg) u zdravých dobrovoľníkov sa AUC<sub>10</sub> 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 môže stanoviť 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 infikovaným myšiam s normálnou a oslabenou funkciou imunitného systému preukázalo nasledujúce výsledky: malý aditívny antimykotický účinok pri systémových infekciách spôsobených *C.albicans*, žiadne interakcie pri intrakraniálnej infekcii spôsobenej *Cryptococcus neoformans* a antagonistické pôsobenie týchto dvoch liekov pri systémových infekciách spôsobených *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, hematória a meléna) v súvislosti s 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 antikoagulancia kumarínového alebo indandiónového typu súbežne s flukonazolom sa má starostlivo monitorovať protrombínový čas. Môže byť potrebná úprava dávky antikoagulancia.

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

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

**Blokátory kalciových kanálov:** Určité antagonizy kalciových kanálov (nifedipín, isradipín, amlodipín, verapamil a felodipín) sú metabolizované prostredníctvom CYP3A4. Flukonazol môže zvyšovať systémovú expozíciu antagonistom kalciových kanálov. Odporúča sa pravidelné sledovanie z dôvodu nežiaducich účinkov.

**Celekoxib:** Súbežná liečba flukonazolom (200 mg denne) a celekoxibom (200 mg) viedla k zvýšeniu  $C_{max}$  celekoxibu o 68 % a jeho AUC o 134 %. Pri súbežnej liečbe s flukonazolom môže byť potrebné zníženie dávky celekoxibu na polovicu.

**Cyklofosamid:** Súbežná liečba cyklofosamidom a flukonazolom vedie k zvýšeniu hladiny bilirubínu a kreatinínu v sére. Po starostlivom zvážení rizika zvýšeného sérového bilirubínu a sérového kreatinínu sa táto kombinácia môže používať.

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

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

existuje podozrenie na ňu. Môžu byť potrebné nižšie dávky inhibítorov HMG-CoA reduktázy podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností pre statíny.

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

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

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

**Imunosupresíva (t.j. cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus):**

**Cyklosporín:** Flukonazol významne zvyšuje koncentráciu a AUC cyklosporínu. Počas súbežnej liečby flukonazolom v dennej 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 everolimu.

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

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

**Losartan:** Flukonazol inhibuje metabolizmus losartanu na jeho aktívny metabolit (E-3174), ktorý je z väčšej časti zodpovedný za antagonistické pôsobenie na receptor angiotenzínu II, ktoré sa objavuje počas liečby losartanom. Pacientom sa má priebežne kontrolovať krvný tlak.

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

**Metadón:** Flukonazol môže zvyšovať koncentrácie metadónu v sére. Môže byť potrebná úprava dávky metadónu.

**Nesteroidové protizápalové lieky (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 ibuprofénom (400 mg), v porovnaní s podaním racemického ibuprofenu samotného.

Hoci sa nevykonali žiadne špeciálne štúdie, flukonazol môže zvyšovať systémovú expozíciu iným NSAID, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2C9 (napr. naproxénom, lornoxikamom,

meloxicamom, diklofenakom). Odporúča sa časté monitorovanie kvôli nežiaducim účinkom a toxicite spojenej 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<sub>24</sub> fenytoínu o 75 % a C<sub>min</sub> 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 akútna insuficiencia kôry nadobličiek. Ukončenie liečby flukonazolom pravdepodobne spôsobilo zvýšenie aktivity CYP3A4, ktorá viedla k zvýšenému metabolizmu prednizónu. Pacienti dlhodobo liečení flukonazolom a prednizónom majú byť po ukončení liečby flukonazolom starostlivo monitorovaní kvôli výskytu insuficiencie kôry nadobličiek.

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

**Sakvinavir:** Flukonazol zvyšuje AUC sakvinaviru približne o 50 % a C<sub>max</sub> približne o 55 % v dôsledku 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 derivátov sulfonylmočoviny (napr. chlórpropamidu, glibenklamidu, glipizidu a tolbutamidu). Počas súbežného podávania sa odporúča časté sledovanie hladiny glukózy v krvi a primerané zníženie dávky derivátu sulfonylmočoviny.

**Teofylín:** V placebom kontrolovanej interakčnej štúdií viedlo podávanie flukonazolu v dávke 200 mg počas 14 dní k 18 % zníženiu priemernej hodnoty plazmatického klírensu teofylínu. Pacienti liečení vysokými dávkami teofylínu, alebo ktorí sú z iného dôvodu vystavení zvýšenému riziku toxicity teofylínu, majú byť počas liečby flukonazolom sledovaní kvôli prejavom toxicity teofylínu. Ak sa objavia prejavy toxicity, liečba sa má upraviť.

**Tofacitinib:** Expozícia tofacitinibu je zvýšená pri súbežnom podávaní tofacitinibu s liekmi, ktoré sú stredne silnými inhibítormi CYP3A4 aj silnými inhibítormi CYP2C19 (napr. flukonazol). Preto sa odporúča zníženie dávky tofacitinibu na 5 mg jedenkrát denne, ak sa podáva v kombinácii s týmito liekmi.

**Tolvaptán:** Pri súbežnom podávaní tolvaptánu, substrátu CYP3A4, s flukonazolom, stredne silným inhibítormi CYP3A4, sa významne zvyšuje expozícia tolvaptánu (200 %-ný nárast AUC; 80 %-ný nárast C<sub>max</sub>) s rizikom výrazného zvýšenia nežiaducich reakcií, obzvlášť značnej diurézy, dehydratácie a akútneho zlyhania obličiek. V prípade súbežného užívania sa má znížiť dávka tolvaptánu podľa pokynov v súhrne charakteristických vlastností pre tolvaptán a u pacienta sa musí často sledovať výskyt akýchkoľvek nežiaducich reakcií, súvisiacich s tolvaptánom.

**Vinka alkaloidy:** Hoci sa nevykonali žiadne štúdie, flukonazol môže zvyšovať plazmatické hladiny vinka alkaloidov (napr. vinkristínu a vinblastínu) a viesť k neurotoxicite, čo je pravdepodobne spôsobené inhibičným účinkom na enzým 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 na CNS vo forme pseudotumoru mozgu, ktoré po ukončení liečby flukonazolom vymizli. Táto kombinácia sa môže používať, avšak je potrebné pamätať na možný výskyt nežiaducich účinkov na CNS.

**Vorikonazol:** (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4): Súbežné podávanie perorálneho vorikonazolu (v dávke 400 mg každých 12 hodín po dobu 1 dňa, potom v dávke 200 mg každých 12 hodín po dobu 2,5 dňa) a perorálneho flukonazolu (v dávke 400 mg 1. deň, potom 200 mg každých 24 hodín po dobu 4 dní) 8 zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia viedlo k zvýšeniu  $C_{max}$  v priemere o 57 % (90 % IS: 20 %, 107 %) a  $AUC_{\tau}$  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 hodnotu  $C_{max}$  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 štúdiu, v ktorej sa podávalo 50 mg flukonazolu, sa nepozorovali významnejšie zmeny hladín hormónov, kým pri dávke 200 mg denne bola AUC etinylestradiolu zvýšená o 40 % a levonorgestrelu o 24 %. Je teda nepravdepodobné, že by opakované podávanie flukonazolu v týchto dávkach ovplyvňovalo účinnosť kombinovaných perorálnych kontraceptív.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Ženy vo fertilnom veku

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

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

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

##### Gravidita

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

Údaje, získané od niekoľkých tisícok tehotných žien, ktoré boli liečené kumulovanou dávkou  $\leq 150$  mg flukonazolu podávanou v prvom trimestri, nepreukázali zvýšenie celkového rizika malformácií plodu. V jednej veľkej observačnej kohortovej štúdiu bola expozícia perorálnemu flukonazolom v prvom trimestri spojená s mierne zvýšeným rizikom muskuloskeletálnych malformácií zodpovedajúcim približne 1 ďalšiemu prípadu na 1 000 žien liečených kumulatívnymi dávkami  $\leq 450$  mg v porovnaní so ženami liečenými topickými azolmi a približne 4 ďalším prípadom na 1 000 žien liečených kumulatívnymi dávkami vyššími ako 450 mg. Adjustované relatívne riziko bolo 1,29 (95 % IS 1,05 až 1,58) pre 150 mg perorálneho flukonazolu a 1,98 (95 % IS 1,23 až 3,17) pre dávky vyššie ako 450 mg flukonazolu.

Dostupné epidemiologické štúdie skúmajúce srdcové malformácie pri použití flukonazolu počas gravidity poskytujú nekonzistentné výsledky. Pri metaanalýze 5 observačných štúdií zahŕňajúcich niekoľko tisíc gravidných žien vystavených flukonazolom počas prvého trimestra sa však zistilo 1,8 až

2-násobné zvýšenie rizika srdcových malformácií v porovnaní s nepoužitím flukonazolu a/alebo použitím topických azolov.

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

Flukonazol v štandardných dávkach a ako krátkodobá liečba sa nemá používať počas gravidity, ak to nie je zjavne nevyhnutné.

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

#### Dojčenie

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

#### 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 alebo záchvatov (pozri časť 4.8) počas užívania lieku Fluco Sandoz a majú byť upovedomení o tom, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa takéto príznaky vyskytnú.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

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

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (> 1/10) sú bolesť hlavy, bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie, zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi a vyrážka.

Počas liečby flukonazolom sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré sa hlásili v nasledujúcich frekvenciách: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $> 1/10\ 000$ ); neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>		anémia	agranulocytóza, leukopénia, trombocytopenia, neutropénia	
<b>Poruchy imunitného systému</b>			anafylaxia	

<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		znížená chuť do jedla	hypercholesterolémia, hypertriacylglycerolémia, hypokaliémia	
<b>Psychické poruchy</b>		somnolencia, insomnia		
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesť hlavy	záchvaty, parestézia, závraty, porucha chuti	tremor	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		vertigo		
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			<i>torsades de pointes</i> (pozri časť 4.4), predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4)	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	bolesť brucha, vracanie, hnačka, nauzea	konstipácia, dyspepsia, flatulencia, sucho v ústach		
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	zvýšená alanínaminotransferáza (pozri časť 4.4), zvýšená aspartátamíntransferáza (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)	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	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), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (pozri časť 4.4), dermatitída, exfoliatívna dermatitída, angioedém, edém tváre, alopecia	lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		myalgia		
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		únava, nevoľnosť, asténia, horúčka		

\* vrátane fixného výsypu po užití lieku

### Pediatrická populácia

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

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

V prípade predávkovania môže byť postačujúca symptomatická liečba (s podpornými opatreniami a výplachom žalúdka, ak je to potrebné). Flukonazol sa vylučuje prevažne do moču; rýchlosť vylučovania by sa pravdepodobne dala urýchliť forsírovanou diurézou. Trojhodinová hemodialýza znižuje plazmatické hladiny približne o 50 %.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

Flukonazol je triazolové antimykotikum. Jeho primárny mechanizmus účinku spočíva v inhibícii demetylácie 14-alfa-lanosterolu sprostredkovanvej 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 pre enzýmy fungálneho cytochrómu P-450 ako pre rôzne enzýmové systémy cytochrómu P-450 u cicavcov.

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

#### Citlivosť *in vitro*:

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

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

#### Farmakokinetický /farmakodynamický vzťah



V štúdiách so zvieratami existuje súvislosť medzi hodnotami minimálnej inhibičnej koncentrácie (minimum inhibitory concentration, MIC) a účinnosťou voči experimentálnym mykózam 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 vylicenie menej pravdepodobné pri infekciách, ktoré vyvolali kmene s vyššou MIC flukonazolu.

#### Mechanizmy rezistencie

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

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

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

#### Hraničné hodnoty (podľa EUCAST)

Na základe analýz farmakokinetických/farmakodynamických (FK/FD) 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 FK/FD 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>) v mg/l						Hraničné hodnoty nesúvisiace s druhmi <sup>Δ</sup> C≤/R> v mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
flukonazol	2/4	2/4	0,001/16	--	2/4	2/4	2/4

C = Citlivé, R = Rezistentné

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Absorpcia

Perorálne podaný flukonazol sa dobre vstrebáva, plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnosť) dosahujú viac ako 90 % hladín po intravenózne aplikácii. Absorpcia perorálne podaného flukonazolu nie je ovplyvnená 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 približne 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 spúte sú podobné plazmatickým hladinám. Hladiny flukonazolu v mozgomiechovom moku u pacientov s mykotickou meningitídou predstavujú približne 80 % príslušných plazmatických hladín.

Vysoké koncentrácie flukonazolu v koži, vyššie ako 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  $\mu\text{g/g}$  tkaniva a ešte 7 dní po ukončení liečby bola koncentrácia flukonazolu stále 5,8  $\mu\text{g/g}$  tkaniva. Pri dávke 150 mg raz týždenne bola koncentrácia flukonazolu v stratum corneum na 7. deň 23,4  $\mu\text{g/g}$  tkaniva a 7 dní po druhej dávke bola koncentrácia flukonazolu stále 7,1  $\mu\text{g/g}$  tkaniva.

Koncentrácia flukonazolu v nechtoch po štyroch mesiacoch užívania dávky 150 mg raz týždenne bola 4,05  $\mu\text{g/g}$  v zdravých nechtoch a 1,8  $\mu\text{g/g}$  v postihnutých nechtoch; pričom prítomnosť flukonazolu vo vzorkách nechtoch bolo možné odmerať ešte 6 mesiacov po ukončení liečby.

### Biotransformácia

Flukonazol sa metabolizuje iba v malom rozsahu. Z jednej rádioaktívne značenej dávky sa len 11 % vylúči v zmenenej forme močom. Flukonazol je stredne silný inhibitor izozým CYP2C9 a CYP3A4 (pozri časť 4.5). Flukonazol je aj silný inhibitor 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 klírnsu kreatínu. 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 150 mg flukonazolu. Flukonazol bol detegovaný v materskom mlieku v priemernej koncentrácii približne 98 % z toho, čo sa detegovalo v plazme matky. Priemerná maximálna koncentrácia v materskom mlieku bola 2,61 mg/l v čase 5,2 hodín po podaní dávky. Odhadovaná denná dávka flukonazolu z materského mlieka pre dojča (v prípade priemernej konzumácie mlieka 150 ml/kg/deň) založená na priemernej maximálnej koncentrácii v materskom mlieku je 0,39 mg/kg/deň, čo je približne 40 % odporúčanej dávky pre novorodenca (vo veku < 2 týždne) alebo 13 % odporúčanej dávky pre dojča na liečbu kandidózy slizníc.

#### Farmakokinetika u detí

Farmakokinetické údaje boli vyhodnotené 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 1 184 (v rozmedzí 510 - 2 130) na 7. deň a 1 328 (v rozmedzí 1 040 - 1 680) na 13. deň.

#### Farmakokinetika u starších osôb

Farmakokinetická štúdia bola vykonaná u 22 jedincov vo veku 65 rokov alebo starších, ktorí dostali jednorazovú perorálnu dávku 50 mg flukonazolu. Desiat z týchto pacientov dostávalo súbežne diuretiká. Hodnota  $C_{max}$  1,54 µg/ml sa dosiahla 1,3 hodiny po podaní. Priemerná hodnota AUC bola  $76,4 \pm 20,3$  µg.h/ml a priemerný terminálny polčas bol 46,2 hodín. Tieto hodnoty farmakokinetických parametrov sú vyššie než analogické hodnoty hlásené u normálnych mladých dobrovoľníkov mužského pohlavia. 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 potkanov, 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 mikrogramov/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, rásžtep 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. Ovplynvenie 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

laktóza, monohydrát  
škrob, kukuričný  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
stearát horečnatý  
laurylsíran sodný

#### Zloženie obalu kapsuly

želatína  
oxid titaničitý (E 171)  
briliantová modrá FCF (E 133) (pre Fluco Sandoz 50 mg a Fluco Sandoz 100 mg)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tvrdé kapsuly sú balené v PVC/PVDC/Al blistroch vložených v škatuľke.

**Fluco Sandoz 50 mg a 100 mg tvrdé kapsuly:**

Balenia obsahujú 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 a 100 tvrdých kapsúl.

**Fluco Sandoz 150 mg tvrdé kapsuly:**

Balenia obsahujú 1, 2, 4, 6 a 12 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Rakúsko

### **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

26/0173/05-S

26/0174/05-S

26/0175/05-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 1.júla 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12.februára 2009

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2024