

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fluconazole Noridem 2 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 2 mg flukonazolu.

Jeden 50 ml vak obsahuje 100 mg flukonazolu.

Jeden 100 ml vak obsahuje 200 mg flukonazolu.

Jedna 100 ml lahev obsahuje 200 mg flukonazolu.

Jedna 200 ml lahev obsahuje 400 mg flukonazolu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Sodík 3,54 mg/ml.

Jeden 50 ml vak obsahuje 177 mg (7,7 mmol) sodíku.

Jeden 100 ml vak/lahev obsahuje 354 mg (15,4 mmol) sodíku.

Jedna 200 ml lahev obsahuje 708 mg (30,8 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý, sterilní vodný roztok bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Fluconazole Noridem je indikován u následujících mykotických infekcí (viz bod 5.1).

Fluconazole Noridem je indikován u dospělých k léčbě:

- kryptokokové meningitidy (viz bod 4.4),
- kokcidioidomykózy (viz bod 4.4),
- invazivní kandidózy,
- slizniční kandidózy včetně orofaryngeální, jícnové kandidózy, kandidurie a chronické mukokutánní kandidózy,
- chronické orální atrofické kandidózy (záněty způsobené zubní protézou), pokud dentální hygiena nebo topická léčba nejsou dostatečné.

Fluconazole Noridem je indikován u dospělých k profylaxi:

- relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem rekurence,
- relapsu orofaryngeální nebo jícnové kandidózy u pacientů infikovaných HIV, u nichž je vysoké riziko relapsu,

- profylaxe kandidových infekcí u pacientů s dlouhodobou neutropenií (např. pacienti s hematologickými malignitami podstupující chemoterapii nebo pacienti po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (viz bod 5.1)).

Fluconazole Noridem je indikován u donošených novorozenců, kojenců, batolat, dětí a dospívajících ve věku od 0 do 17 let:

Fluconazole Noridem se používá k léčbě slizniční kandidózy (orofaryngeální, jícnové), invazivní kandidózy, kryptokokové meningitidy a k profylaxi kandidových infekcí u imunokompromitovaných pacientů. Fluconazole Noridem lze použít jako udržovací léčbu k prevenci relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence (viz bod 4.4).

Terapie může být zahájena ještě předtím, než jsou známy výsledky kultivace a dalších laboratorních vyšetření; jakmile však budou tyto výsledky k dispozici, má být antiinfekční terapie odpovídajícím způsobem upravena.

Je nutné vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné používání antimykotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka má vycházet z povahy a závažnosti mykotické infekce. Léčba infekcí vyžadujících opakované podání má pokračovat, dokud klinické parametry nebo laboratorní testy neindikují, že aktivní mykotická infekce ustoupila. Nedostatečná doba léčby může vést k rekurenci aktivní infekce.

Dospělí:

Indikace		Dávkování	Délka léčby
Kryptokokóza	- Léčba kryptokokové meningitidy	Iniciální nasycovací dávka: 400 mg v den 1. Následná dávka: 200 mg až 400 mg jednou denně.	Obvykle nejméně 6 až 8 týdnů. U život ohrožujících infekcí může být denní dávka zvýšena až na 800 mg.
	- Udržovací léčba k prevenci relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem rekurence	200 mg jednou denně	Po dobu neurčitou v denní dávce 200 mg.
Kokcidioidomykóza		200 mg až 400 mg jednou denně	11 až 24 měsíců nebo déle v závislosti na pacientovi. U některých infekcí a zejména u meningeálního onemocnění může být zvažována dávka 800 mg denně.
Invazivní kandidóza		Iniciální nasycovací dávka: 800 mg v den 1. Následná dávka: 400 mg jednou denně.	Obecně je doporučena délka léčby kandidémie 2 týdny po prvním negativním výsledku kultivace krve a vymizení známek a symptomů odpovídajících kandidémií.

Léčba slizniční kandidózy	- Orofaryngeální kandidóza	Iniciální nasycovací dávka: 200 mg až 400 mg v den 1. Následná dávka: 100 mg až 200 mg jednou denně.	7 až 21 dní (až do remise orofaryngeální kandidózy). U pacientů s vážně poškozenou funkcí imunity lze podávat po delší období.
	- Kandidóza jícnu	Iniciální nasycovací dávka: 200 mg až 400 mg v den 1. Následná dávka: 100 mg až 200 mg jednou denně.	14 až 30 dní (až do remise kandidózy jícnu). U pacientů s vážně poškozenou funkcí imunity lze podávat po delší období.
	- Kandidurie	200 mg až 400 mg jednou denně	7 až 21 dní. U pacientů s vážně poškozenou funkcí imunity lze podávat po delší období.
	- Chronická atrofická kandidóza	50 mg jednou denně	14 dní
	- Chronická mukokutánní kandidóza	50 mg až 100 mg jednou denně	Až 28 dní. Delší doba v závislosti jak na závažnosti infekce, tak na stavu základního oslabení imunity a infekci.
Prevence relapsu slizniční kandidózy u pacientů infikovaných HIV, u nichž je vysoké riziko relapsu	- Orofaryngeální kandidóza	100 mg až 200 mg jednou denně nebo 200 mg 3krát týdně	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickou imunosupresí.
	- Kandidóza jícnu	100 mg až 200 mg jednou denně nebo 200 mg 3krát týdně	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickou imunosupresí.
Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s dlouhodobou neutropenií		200 mg až 400 mg jednou denně	Léčba má být zahájena několik dnů před očekávaným nástupem neutropenie a v terapii se má pokračovat ještě 7 dní po odeznění neutropenie poté, co počet neutrofilů stoupne nad 1000 buněk na mm ³ .

Zvláštní populace

Starší osoby

Dávkování má být upraveno na základě renální funkce (viz "*Porucha funkce ledvin*").

Porucha funkce ledvin

Fluconazole Noridem je vylučován převážně močí jako nezměněná léčivá látka. Dávku při jednorázové léčbě není třeba upravovat. Pacientům (včetně pediatrické populace) s poruchou funkce ledvin, kteří budou dostávat opakované dávky flukonazolu, má být podána iniciální nasycovací dávka 50 mg až 400 mg, na základě doporučené denní dávky pro danou indikaci. Po této iniciální nasycovací dávce má denní dávka (podle indikace) vycházet z následující tabulky:

Clearance kreatininu (ml/min)	Procento doporučené dávky
>50	100 %
≤50 (bez hemodialýzy)	50 %
Hemodialýza	100 % po každé hemodialýze

Pacienti na hemodialýze mají dostávat 100 % doporučené dávky po každé hemodialýze; ve dnech bez dialýzy mají pacienti dostat sníženou dávku podle jejich clearance kreatininu.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici pouze omezené údaje, proto má být flukonazol podáván s opatrností pacientům s poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 4.8).

Pediatriká populace

Maximální dávka 400 mg denně nesmí být u pediatrické populace překročena.

Tak jako u podobných infekcí u dospělých je délka léčby založena na klinické a mykologické odpovědi. Fluconazole Noridem se podává v jedné denní dávce.

U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin viz dávkování v části "*Porucha funkce ledvin*". Farmakokinetika flukonazolu nebyla studována u pediatrické populace s renální insuficiencí (pro "Donošené novorozence", kteří často vykazují primární nezralost ledvin, viz níže).

Kojenci, batolata a děti (ve věku od 28 dnů do 11 let):

Indikace	Dávkování	Doporučení
- Slizniční kandidóza	Iniciální nasycovací dávka: 6 mg/kg. Následná dávka: 3 mg/kg jednou denně.	Iniciální nasycovací dávka může být použita první den, aby se rychleji dosáhlo hladin v ustáleném stavu.
- Invazivní kandidóza - Kryptokoková meningitida	Dávka: 6 až 12 mg/kg jednou denně	V závislosti na závažnosti onemocnění
- Udržovací léčba k prevenci relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence	Dávka: 6 mg/kg jednou denně	V závislosti na závažnosti onemocnění
- Profylaxe kandidózy u imunokompromitovaných pacientů	Dávka: 3 až 12 mg/kg jednou denně	V závislosti na rozsahu a délce trvání indukované neutropenie (viz Dávkování u dospělých).

Dospívající (ve věku od 12 do 17 let):

V závislosti na tělesné hmotnosti a pubertálním vývoji musí předepisující lékař posoudit, jaké dávkování (dospělí nebo děti) je nejvhodnější. Klinické údaje naznačují, že děti mají vyšší clearance flukonazolu, než bylo pozorováno u dospělých. Dávka 100, 200 a 400 mg u dospělých koresponduje s dávkou 3, 6 a 12 mg/kg u dětí k získání srovnatelné systémové expozice.

Donošení novorozenci (ve věku 0 až 27 dní):

Novorozenci vylučují flukonazol pomalu.

Farmakokinetické údaje podporující toto dávkování u donošených novorozenců jsou omezené (viz bod 5.2).

Věková skupina	Dávkování	Doporučení
Donošení novorozenci (0 až 14 dní)	Stejná dávka v mg/kg jako u kojenců, batolat a dětí podávána každých 72 hodin	Maximální dávka 12 mg/kg každých 72 hodin nesmí být překročena.
Donošení novorozenci (od 15 do 27 dní)	Stejná dávka v mg/kg jako u kojenců, batolat a dětí podávána každých 48 hodin	Maximální dávka 12 mg/kg každých 48 hodin nesmí být překročena.

Způsob podání

Flukonazol může být podáván buď perorálně, nebo intravenózní infuzí, cesta podání závisí na klinickém stavu pacienta. Při přechodu z intravenózního na perorální způsob podávání nebo naopak není třeba měnit denní dávku.

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu podle věku, tělesné hmotnosti a dávky.

Intravenózní infuze má být podávána rychlostí nejvýše 10 ml/min. Fluconazole Noridem je formulován v infuzním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), přičemž každých 200 mg (100 ml vak/láhev) obsahuje 15,4 mmol a každých 400 mg (200 ml láhev) obsahuje 30,8 mmol Na⁺ a Cl⁻. Vzhledem k tomu, že přípravek Fluconazole Noridem je k dispozici jako zředěný roztok chloridu sodného, je třeba u pacientů vyžadujících omezení příjmu sodíku nebo tekutin zvážit rychlost podávání tekutin.

Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na příbuzné azolové látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podání terfenadinu je kontraindikováno u pacientů, kteří dostávají Fluconazole Noridem v opakovaných dávkách 400 mg denně nebo vyšších, a to na základě výsledků interakční studie s opakovanou dávkou. Současné podání jiných léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují QT interval a které jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4, jako je cisaprid, astemizol, pimoqid, chinidin a erytromycin, je kontraindikováno u pacientů užívajících flukonazol (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tinea capitis

Flukonazol byl studován pro léčbu *tinea capitis* u dětí. Ukázalo se, že není lepší než griseofulvin a celková úspěšnost byla nižší než 20 %. Proto se Fluconazole Noridem nemá u *tinea capitis* používat.

Kryptokokóza

Důkazy o účinnosti flukonazolu při léčbě kryptokokózy na dalších místech (např. plicní a kožní kryptokokózy) jsou omezené, což zamezuje doporučení dávkování.

Hluboké endemické mykózy

Důkazy o účinnosti flukonazolu při léčbě jiných forem endemických mykóz, jako je *parakocidioidomykóza*, *lymfokutánní sporotrichóza* a *histoplazmóza*, jsou omezené, což zamezuje specifickým doporučením pro dávkování.

Renální systém

Fluconazole Noridem má být podáván s opatrností pacientům s renální dysfunkcí (viz bod 4.2).

Nedostatečnost nadledvin

Je známo, že ketokonazol způsobuje adrenální insuficienci, a totéž by mohlo, i když je to pozorováno vzácně, platit také pro flukonazol.

Nedostatečnost nadledvin v souvislosti se současnou léčbou prednisonem – viz bod 4.5 "**Účinek flukonazolu na jiné léčivé přípravky**".

Hepatobiliární systém

Fluconazole Noridem má být podáván s opatrností pacientům s jaterní dysfunkcí.

Flukonazol je spojován se vzácnými případy závažné jaterní toxicity včetně úmrtí, především u pacientů se závažným zdravotním stavem. V případech hepatotoxicity asociované s flukonazolem nebyl pozorován zřejmý vztah k celkové denní dávce, délce léčby, pohlaví nebo věku pacienta. Hepatotoxicita spojená s flukonazolem je obvykle reverzibilní po přerušení léčby.

Pacienti, u kterých se během léčby flukonazolem objeví abnormální hodnoty jaterních testů, musí být pečlivě sledováni pro rozvoj závažnějšího jaterního poškození.

Pacient má být informován o průvodních příznacích závažného jaterního účinku (závažná astenie, anorexie, přetrvávající nauzea, zvracení a žloutenka). Léčba flukonazolem musí být okamžitě přerušena a pacient se má poradit s lékařem.

Kardiovaskulární systém

Některé azoly, včetně flukonazolu, jsou spojovány s prodloužením QT intervalu na elektrokardiogramu. Flukonazol způsobuje prodloužení QT intervalu prostřednictvím inhibice proudu draslíkového kanálu (I_{Kr}). Prodloužení QT způsobené jinými léčivými přípravky (např. amiodaronem) může být zesíleno prostřednictvím inhibice cytochromu P450 (CYP) 3A4. Během postmarketingového sledování byly zaznamenány velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu a *torsades de pointes* u pacientů užívajících flukonazol. Tato hlášení zahrnovala vážně nemocné pacienty s mnoha zavadějícími rizikovými faktory, jako je strukturální srdeční onemocnění, elektrolytové abnormality a souběžná léčba, která k tomu mohla přispět. U pacientů s hypokalémií a pokročilým srdečním selháním je zvýšené riziko výskytu život ohrožujících ventrikulárních arytmií a *torsades de pointes*.

Fluconazole Noridem má být podáván s opatrností pacientům s potenciálně proarytmickými stavy. Současné podávání jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že prodlužují QT interval a které jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5).

Halofantrin

Bylo prokázáno, že halofantrin prodlužuje QTc interval v doporučené terapeutické dávce a je substrátem CYP3A4. Současné užívání flukonazolu a halofantrinu se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

Dermatologické reakce

Během léčby flukonazolem se u pacientů vzácně objevily exfoliativní kožní reakce, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Pacienti s AIDS jsou náchylnější ke vzniku závažných kožních reakcí na mnoho léčivých přípravků. Pokud se u pacienta léčeného pro povrchovou plísňovou infekci objeví vyrážka, která je považována za způsobenou flukonazolem, je třeba další léčbu tímto léčivým přípravkem přerušit. Pokud se u pacientů s invazivními/systémovými mykotickými infekcemi objeví vyrážka, mají být pečlivě monitorováni a v případě vzniku *bulózních lézí* nebo *erythema* multiforme má být léčba flukonazolem přerušena.

Hypersenzitivita

Ve vzácných případech byla hlášena anafylaxe (viz bod 4.3).

Cytochrom P450

Flukonazol je středně silný inhibitor CYP2C9 a CYP3A4. Flukonazol je také silným inhibitorem CYP2C19. Pacienti léčení přípravkem Fluconazole Noridem, kteří jsou současně léčeni léčivými přípravky s úzkým terapeutickým oknem metabolizovanými prostřednictvím CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, mají být monitorováni (viz bod 4.5).

Terfenadin

Současné podávání flukonazolu v dávkách nižších než 400 mg denně s terfenadinem má být pečlivě monitorováno (viz body 4.3 a 4.5).

Kandidóza

Studie prokázaly zvyšující se prevalenci infekcí jinými druhy *Candida* než *C. albicans*. Ty jsou často přirozeně rezistentní (např. *C. krusei* a *C. auris*) k flukonazolu nebo k němu vykazují sníženou citlivost (*C. glabrata*). Takové infekce mohou po selhání léčby vyžadovat alternativní antimykotickou léčbu. Proto je doporučeno při předepisování vzít v úvahu prevalenci rezistence různých druhů rodu *Candida* k flukonazolu.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 708 mg sodíku na 200 ml, což odpovídá 35,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

17 mmol (391 mg) je přibližně 20 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého a představuje tak "vysokou" dávku sodíku.

1 dávka 100 ml (200 mg) nebo 2 dávky 50 ml (100 mg) je nejnižší počet dávkovacích jednotek, při kterém je téměř dosažena/překročena hranice 17 mmol (391 mg) sodíku. (Viz bod 2)

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné užívání následujících jiných léčivých přípravků je kontraindikováno:

Cisaprid: U pacientů, kterým byl současně podáván flukonazol a cisaprid, byly hlášeny srdeční příhody včetně *torsades de pointes*. Kontrolovaná studie zjistila, že současné podávání flukonazolu 200 mg jednou denně a cisapridu 20 mg čtyřikrát denně vedlo k významnému zvýšení plazmatických hladin cisapridu a prodloužení QTc intervalu. Současná léčba flukonazolem a cisapridem je kontraindikována (viz bod 4.3).

Terfenadin: Vzhledem k výskytu závažných srdečních dysrytmií sekundárně po prodloužení QTc intervalu u pacientů užívajících azolová antimykotika v kombinaci s terfenadinem byly provedeny interakční studie. Jedna studie při denní dávce 200 mg flukonazolu neprokázala prodloužení QTc intervalu. Další studie při denní dávce 400 mg a 800 mg flukonazolu prokázala, že flukonazol užívaný v dávkách 400 mg denně nebo vyšších významně zvyšuje plazmatické hladiny terfenadinu při současném užívání. Kombinované užití flukonazolu v dávkách 400 mg nebo vyšších s terfenadinem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání flukonazolu v dávkách nižších než 400 mg denně s terfenadinem je třeba pečlivě monitorovat.

Astemizol: Současné podávání flukonazolu s astemizolem může snížit clearance astemizolu. Výsledné zvýšené plazmatické koncentrace astemizolu mohou vést k prodloužení QT intervalu a vzácným výskytům *torsades de pointes*. Současné podání flukonazolu a astemizolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pimozid: Ačkoli to nebylo studováno *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s pimozidem může vést k inhibici metabolismu pimozidu. Zvýšené plazmatické koncentrace pimozidu mohou vést k prodloužení QT intervalu a vzácným výskytům *torsades de pointes*. Současné podání flukonazolu a pimozidu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Chinidin: Ačkoli to nebylo studováno *in vitro* ani *in vivo*, současné podávání flukonazolu s chinidinem může vést k inhibici metabolismu chinidinu. Užívání chinidinu je spojeno s prodloužením QT intervalu a vzácnými případy *torsades de pointes*. Současné podání flukonazolu a chinidinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Erytromycin: Současné užívání flukonazolu a erytromycinu má potenciál zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, *torsades de pointes*) a následně náhlé srdeční smrti. Současné podání flukonazolu a erytromycinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné užívání následujících jiných léčivých přípravků nelze doporučit:

Halofantrin: Flukonazol může zvýšit plazmatickou koncentraci halofantrinu v důsledku inhibičního účinku na CYP3A4. Současné užívání flukonazolu a halofantrinu může zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, *torsades de pointes*) a následně náhlé srdeční smrti. Této kombinaci je třeba se vyhnout (viz bod 4.4).

Současné užívání, které má být používáno s opatrností:

Amiodaron: Současné podávání flukonazolu s amiodaronem může zvýšit prodloužení QT intervalu. Pokud je nutné současné užívání flukonazolu a amiodaronu, zejména u vysoké dávky flukonazolu (800 mg), je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Současné užívání následujících jiných léčivých přípravků vede k opatřením a úpravám dávky:

Vliv jiných léčivých přípravků na flukonazol

Rifampicin: Současné podávání flukonazolu a rifampicinu vedlo k 25% snížení AUC a 20% zkrácení poločasu flukonazolu. U pacientů, kteří dostávají současně rifampicin, je třeba zvážit zvýšení dávky flukonazolu.

Interakční studie ukázaly, že při současném podávání perorálního flukonazolu s jídlem, cimetidinem, antacidy nebo po celkovém ozáření těla při transplantaci kostní dřeně nedochází ke klinicky významnému zhoršení absorpce flukonazolu.

Hydrochlorothiazid: Ve farmakokinetické interakční studii současné podávání opakovaných dávek hydrochlorothiazidu zdravým dobrovolníkům užívajícím flukonazol zvýšilo plazmatickou koncentraci flukonazolu o 40 %. Účinek tohoto rozsahu by neměl vyžadovat změnu dávkovacího režimu flukonazolu u osob, které současně užívají diuretika.

Účinek flukonazolu na jiné léčivé přípravky

Flukonazol je středně silným inhibitorem izoenzymů cytochromu P450 (CYP) 2C9 a CYP3A4. Flukonazol je také silným inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Kromě níže uvedených pozorovaných/dokumentovaných interakcí existuje riziko zvýšené plazmatické koncentrace dalších látek metabolizovaných CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 při současném podávání s flukonazolem. Proto je třeba při použití těchto kombinací dbát zvýšené opatrnosti a pacienti mají být pečlivě monitorováni. Inhibiční účinek flukonazolu na enzymy přetrvává 4–5 dní po ukončení léčby flukonazolem vzhledem k dlouhému poločasu flukonazolu (viz bod 4.3).

Abrocitinib: Flukonazol (inhibitor CYP2C19, 2C9, 3A4) zvýšil expozici aktivní části abrocitinibu o 155 %. Při současném podávání s flukonazolem upravte dávku abrocitinibu podle pokynů v SmPC abrocitinibu.

Alfentanil: Při současné léčbě flukonazolem (400 mg) a intravenózním alfentanilem (20 µg/kg) u zdravých dobrovolníků se AUC-10 alfentanilu zvýšila 2násobně, pravděpodobně v důsledku inhibice CYP3A4.

Úprava dávky alfentanilu může být nezbytná.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol zvyšuje účinek amitriptylinu a nortriptylinu. 5-nortriptylin a/nebo S-amitriptylin mohou být měřeny na počátku kombinované léčby a po jednom týdnu. Dávka amitriptylinu/nortriptylinu má být upravena, pokud je to nezbytné.

Amfotericin B: Současné podávání flukonazolu a amfotericinu B u infikovaných normálních a imunosuprimovaných myší ukázalo následující výsledky: malý aditivní antimykotický účinek při systémové infekci *C. albicans*, žádná interakce při intrakraniální infekci *Cryptococcus neoformans* a antagonismus obou léčivých přípravků při systémové infekci *Aspergillus fumigatus*. Klinický význam výsledků získaných v těchto studiích není znám.

Antikoagulancia: V postmarketingových zkušenostech byly stejně jako u jiných azolových antimykotik hlášeny krvácivé příhody (modřiny, epistaxe, gastrointestinální krvácení, hematurie a meléna) v souvislosti se zvýšením protrombinového času u pacientů užívajících flukonazol současně s warfarinem. Při současné léčbě flukonazolem a warfarinem byl protrombinový čas prodloužen až 2násobně, pravděpodobně v důsledku inhibice metabolismu warfarinu prostřednictvím CYP2C9. U pacientů

užívajících současně s flukonazolem antikoagulancia kumarinového nebo indanedionového typu se má pečlivě monitorovat protrombinový čas. Úprava dávky antikoagulancia může být nezbytná.

Benzodiazepiny (krátkodobě působící), tj. midazolam, triazolam: Po perorálním podání midazolamu vedl flukonazol k podstatnému zvýšení koncentrací midazolamu a psychomotorických účinků. Současné podání flukonazolu 200 mg a midazolamu 7,5 mg perorálně zvýšilo u midazolamu AUC 3,7násobně a poločas 2,2násobně. Flukonazol 200 mg denně podávaný současně s triazolamem 0,25 mg perorálně zvýšil u triazolamu AUC 4,4násobně a poločas 2,3násobně. Při současné léčbě flukonazolem byly pozorovány potencované a prodloužené účinky triazolamu. Pokud je u pacientů léčených flukonazolem nutná souběžná léčba benzodiazepiny, má být zváženo snížení dávky benzodiazepinů a pacienti mají být vhodně monitorováni.

Karbamazepin: Flukonazol inhibuje metabolismus karbamazepinu a bylo pozorováno zvýšení sérového karbamazepinu o 30 %. Existuje riziko vzniku toxicity karbamazepinu. V závislosti na naměřených koncentracích/účinku může být nutná úprava dávky karbamazepinu.

Blokátory kalciových kanálů: Někteří antagonisté kalciových kanálů (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil a felodipin) jsou metabolizovány CYP3A4. Flukonazol má potenciál zvýšit systémovou expozici antagonistů kalciových kanálů. Doporučuje se časté monitorování nežádoucích účinků.

Celecoxib: Při současné léčbě flukonazolem (200 mg denně) a celecoxibem (200 mg) se u celecoxibu zvýšilo C_{max} o 68 % a AUC o 134 %. Při kombinaci s flukonazolem může být nutná poloviční dávka celecoxibu.

Cyklofosfamid: Kombinovaná léčba cyklofosfamidem a flukonazolem vede ke zvýšení sérového bilirubinu a sérového kreatininu. Tuto kombinaci lze použít při zvýšeném zohlednění rizika zvýšení sérového bilirubinu a sérového kreatininu.

Fentanyl: Byl hlášen jeden smrtelný případ intoxikace fentanylem v důsledku možné interakce fentanylu s flukonazolem. Dále bylo u zdravých dobrovolníků prokázáno, že flukonazol významně zpomaluje eliminaci fentanylu. Zvýšená koncentrace fentanylu může vést k respirační depresi. Pacienti mají být pečlivě monitorováni kvůli možnému riziku respirační deprese. Úprava dávkování fentanylu může být nutná.

Inhibitory HMG CoA reductázy: Riziko myopatie a rabdomyolýzy se zvyšuje (v závislosti na dávce) při současném podávání flukonazolu s inhibitory HMG-CoA reductázy metabolizovanými prostřednictvím CYP3A4, jako je atorvastatin a simvastatin, nebo prostřednictvím CYP2C9, jako je fluvastatin (snížený jaterní metabolismus statinu). Pokud je souběžná léčba nezbytná, má se u pacienta sledovat výskyt příznaků myopatie a rabdomyolýzy, a má se monitorovat kreatinínáza. Inhibitory HMG-CoA reductázy se mají vysadit, pokud je pozorováno výrazné zvýšení kreatinínázy nebo je diagnostikována myopatie/rabdomyolýza nebo je na ni podezření. Mohou být nutné nižší dávky inhibitorů HMG-CoA reductázy podle pokynů v SmPC statinů.

Ibrutinib: Středně silné inhibitory CYP3A4, jako je flukonazol, zvyšují plazmatické koncentrace ibrutinibu a mohou zvýšit riziko toxicity. Pokud se kombinaci nelze vyhnout, snižte dávku ibrutinibu na 280 mg jednou denně (dvě tobolky) po dobu užívání inhibitoru a zajistěte pečlivé klinické monitorování.

Ivakaftor (samostatně nebo v kombinaci s léčivými přípravky stejné terapeutické skupiny): Současné podávání s ivakaftorem, potenciátorem transmembránového regulátoru vodivosti cystické fibrózy (CFTR), zvýšilo expozici ivakaftoru 3násobně a expozici hydroxymethyl-ivakaftoru (M1) 1,9násobně. Je nutné snížit dávku ivakaftoru (samotného nebo kombinovaného) podle pokynů uvedených v SmPC ivakaftoru.

Olaparib: Středně silné inhibitory CYP3A4, jako je flukonazol, zvyšují plazmatické koncentrace olaparibu; současné užívání se nedoporučuje. Pokud se kombinaci nelze vyhnout, omezte dávku olaparibu na 200 mg dvakrát denně.

Imunosupresiva (tj. cyklosporin, everolimus, sirolimus a takrolimus):

Cyklosporin: Flukonazol významně zvyšuje koncentraci a AUC cyklosporinu. Při současné léčbě flukonazolem v dávce 200 mg denně a cyklosporinem (2,7 mg/kg/den) došlo k 1,8násobnému zvýšení AUC cyklosporinu. Tato kombinace může být použita při současném snížení dávky cyklosporinu v závislosti na jeho koncentraci.

Everolimus: Přestože nebyl studován *in vivo* ani *in vitro*, flukonazol může zvyšovat sérové koncentrace everolimu prostřednictvím inhibice CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol zvyšuje plazmatické koncentrace sirolimu pravděpodobně inhibicí metabolismu sirolimu prostřednictvím CYP3A4 a P-glykoproteinu. Tato kombinace může být použita při úpravě dávky sirolimu v závislosti na účinku/měření koncentrace.

Takrolimus: Flukonazol může zvýšit sérové koncentrace perorálně podávaného takrolimu až 5násobně v důsledku inhibice metabolismu takrolimu prostřednictvím CYP3A4 ve střevech. Při intravenózním podání takrolimu nebyly pozorovány žádné významné farmakokinetické změny. Zvýšené hladiny takrolimu jsou spojovány s nefrotoxitou. Dávka perorálně podávaného takrolimu má být snížena v závislosti na koncentraci takrolimu.

Losartan: Flukonazol inhibuje metabolismus losartanu na jeho aktivní metabolit (E-31 74), který je zodpovědný za většinu antagonistického účinku k receptoru pro angiotenzin II, který se objevuje v průběhu léčby losartanem. Pacientům se má kontinuálně monitorovat krevní tlak.

Lurasidon: Středně silné inhibitory CYP3A4, jako je flukonazol, mohou zvýšit plazmatické koncentrace lurasidonu. Pokud se současnému užívání nelze vyhnout, snižte dávku lurasidonu podle pokynů uvedených v SmPC lurasidonu.

Methadon: Flukonazol může zvýšit sérovou koncentraci methadonu. Úprava dávky methadonu může být nutná.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID): Při současném podávání flurbiprofenu s flukonazolem se u flurbiprofenu C_{max} zvýšila o 23 % a AUC o 81 % ve srovnání s podáváním samotného flurbiprofenu. Podobně se u farmakologicky aktivního izomeru [S-(+)-ibuprofenu] C_{max} zvýšila o 15 % a AUC o 82 %, při současném podávání flukonazolu s racemickým ibuprofenem (400 mg) ve srovnání s podáváním samotného racemického ibuprofenu.

Ačkoli to nebylo specificky studováno, flukonazol má potenciál zvýšit systémovou expozici jiných NSAID, která jsou metabolizována CYP2C9 (např. naproxen, lornoxikam, meloxicam, diklofenak). Doporučuje se časté monitorování nežádoucích účinků a toxicity související s NSAID. Úprava dávky NSAID může být nutná.

Fenytoin: Flukonazol inhibuje jaterní metabolismus fenytoinu. Současné opakované podávání 200 mg flukonazolu a 250 mg fenytoinu intravenózně způsobilo zvýšení AUC₂₄ fenytoinu o 75 % a C_{min} o 128 %. Při současném podávání je třeba monitorovat hladiny sérové koncentrace fenytoinu, aby se předešlo toxicitě fenytoinu.

Prednison: Byl hlášen případ, kdy u pacienta po transplantaci jater léčeného prednisonem došlo po ukončení tříměsíční léčby flukonazolem k akutní insuficienci kůry nadledvin. Ukončení podávání flukonazolu pravděpodobně způsobilo zvýšenou aktivitu CYP3A4, která vedla ke zvýšenému metabolismu prednisonu. Pacienti dlouhodobě léčení flukonazolem a prednisonem musí být po vysazení flukonazolu pečlivě monitorováni, zda nedochází k insuficienci kůry nadledvin.

Rifabutin: Flukonazol zvyšuje sérové koncentrace rifabutinu, což vede ke zvýšení AUC rifabutinu až o 80 %. Byly hlášeny případy uveitidy u pacientů, kterým byl současně podáván flukonazol a rifabutin. Při kombinované léčbě je třeba vzít v úvahu příznaky toxicity rifabutinu.

Sachinavir: Flukonazol zvyšuje u sachinaviru AUC přibližně o 50 %, a C_{max} přibližně o 55 % v důsledku inhibice jaterního metabolismu sachinaviru pomocí CYP3A4 a inhibice P-glykoproteinu. Interakce se sachinavirem/ritonavirem nebyla studována a může být významnější. Úprava dávky sachinaviru může být nezbytná.

Deriváty sulfonylmočoviny: Flukonazol u zdravých dobrovolníků prodlužoval plazmatický poločas současně podávaných perorálních derivátů sulfonylmočoviny (např. chlorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid). Při současném podávání se doporučuje časté monitorování glykémie a vhodné snížení dávky derivátů sulfonylmočoviny.

Theofylin: V placebem kontrolované interakční studii vedlo podávání 200 mg flukonazolu po dobu 14 dnů k 18% poklesu průměrné plazmatické clearance theofylinu. Pacienti, kteří dostávají vysoké dávky theofylinu nebo u kterých je z jiné příčiny zvýšené riziko toxicity theofylinu, mají být během podávání flukonazolu sledováni, zda se u nich neprojeví známky toxicity theofylinu. Pokud se objeví příznaky toxicity, musí být léčba upravena.

Tofacitinib: Expozice tofacitinibu se zvyšuje, pokud je tofacitinib podáván současně s léky, které vedou jak ke středně silné inhibici CYP3A4, tak k silné inhibici CYP2C19 (např. flukonazol). Proto se doporučuje snížit dávku tofacitinibu na 5 mg jednou denně, pokud je kombinován s těmito léky.

Tolvaptan: Expozice tolvaptanu se významně zvyšuje (200 % v AUC; 80 % v C_{max}), pokud je tolvaptan, substrát CYP3A4, podáván současně s flukonazolem, středně silným inhibitorem CYP3A4, s rizikem významného zvýšení nežádoucích účinků, zejména významné diurézy, dehydratace a akutního selhání ledvin. V případě souběžného užívání má být dávka tolvaptanu snížena podle pokynů uvedených v SmPC tolvaptanu a pacient má být často monitorován kvůli případným nežádoucím účinkům spojeným s tolvaptanem.

Vinka alkaloidy: Ačkoli to nebylo studováno, flukonazol může zvýšit plazmatické hladiny vinka alkaloidů (např. vinkristinu a vinblastinu) a vést k neurotoxicitě, což je pravděpodobně způsobeno inhibičním účinkem na CYP3A4.

Vitamin A: Na základě hlášeného případu u jednoho pacienta, který dostával kombinovanou léčbu s kyselinou all-trans-retinovou (kyselá forma vitamínu A) a flukonazolem, došlo k rozvoji nežádoucích účinků souvisejících s CNS ve formě pseudotumoru *cerebri*, které odezněly po ukončení léčby flukonazolem. Je možné použít tuto kombinaci, ale je třeba mít na paměti výskyt nežádoucích účinků souvisejících s CNS.

Vorikonazol: (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4): Současné podávání perorálního vorikonazolu (400 mg po 12 hodinách první den, poté 200 mg po 12 hodinách po dobu 2,5 dne) a perorálního flukonazolu (400 mg první den, poté 200 mg každých 24 hodin po dobu 4 dnů) 8 zdravým mužským subjektům vedlo u vorikonazolu ke zvýšení C_{max} v průměru o 57 % (90% CI: 20 %, 107 %) a zvýšení AUC $_{\tau}$ v průměru o 79 % (90% CI: 40 %, 128 %). Snížená dávka a/nebo frekvence podávání vorikonazolu a flukonazolu, které by tento účinek eliminovaly, nebyly stanoveny. Pokud je vorikonazol použit následně po flukonazolu, doporučuje se monitorování nežádoucích účinků spojených s vorikonazolem.

Zidovudin: Flukonazol zvyšuje u zidovudinu C_{max} o 84 % a AUC o 74 % v důsledku přibližně 45% snížení clearance perorálně podávaného zidovudinu. Poločas zidovudinu byl po kombinované léčbě s flukonazolem rovněž prodloužen přibližně o 128 %. Pacienty, kteří dostávají tuto kombinaci, je nutné monitorovat z hlediska vzniku nežádoucích účinků souvisejících se zidovudinem. Může být zvaženo snížení dávky zidovudinu.

Azitromycin: Otevřená, randomizovaná, trojitě zkřížená studie s 18 zdravými subjekty hodnotila účinek jednorázové perorální dávky 1200 mg azithromycinu na farmakokinetiku jednorázové perorální dávky 800 mg flukonazolu a také vliv flukonazolu na farmakokinetiku azithromycinu. Mezi flukonazolem a azithromycinem nebyla zjištěna žádná významná farmakokinetická interakce.

Perorální kontraceptiva: Byly provedeny dvě farmakokinetické studie s kombinovaným perorálním kontraceptivem a opakovaně podaným flukonazolem. Ve studii s 50 mg flukonazolu nebyly zjištěny žádné relevantní účinky na hladinu hormonů, zatímco při dávce 200 mg flukonazolu denně došlo u ethinylestradiolu ke zvýšení AUC o 40 % a u levonorgestrelu ke zvýšení AUC o 24 %. Je tedy nepravděpodobné, že by opakované podávání flukonazolu v těchto dávkách mělo vliv na účinnost kombinované perorální antikoncepce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět

Před zahájením léčby má být pacientka informována o možném riziku pro plod.

Po léčbě jednotlivou dávkou se do otěhotnění doporučuje „vymývací období“ (*wash-out period*) v délce jednoho týdne (odpovídající 5–6 biologickým poločasům eliminace) (viz bod 5.2).

Při delší léčbě lze u žen, které mohou otěhotnět, zvážit antikoncepci po celou dobu léčby a po dobu jednoho týdne po poslední dávce, pokud je to vhodné.

Těhotenství

Z observačních studií vyplývá zvýšené riziko spontánního potratu u žen léčených flukonazolem během prvního a/nebo druhého trimestru ve srovnání s ženami ve stejném období neléčenými flukonazolem nebo léčenými topicky podávanými azoly.

Údaje od několika tisíc těhotných žen, které byly léčeny kumulativní dávkou flukonazolu ≤ 150 mg podávanou v prvním trimestru, neprokázaly zvýšení celkového rizika malformací plodu. V jedné rozsáhlé observační kohortové studii byla expozice perorálně podávanému flukonazolu v prvním trimestru spojena s mírným zvýšením rizika muskuloskeletálních malformací, které odpovídalo přibližně 1 nadpočetnému případu na 1000 žen léčených kumulativními dávkami ≤ 450 mg a přibližně 4 nadpočetným případům na 1000 žen léčených kumulativními dávkami nad 450 mg ve srovnání se ženami léčenými topicky podávanými azoly. Přízpůsobené relativní riziko bylo 1,29 (95% CI 1,05 až 1,58) pro perorální dávku flukonazolu 150 mg a 1,98 (95% CI 1,23 až 3,17) pro dávky flukonazolu vyšší než 450 mg.

Dostupné epidemiologické studie týkající se srdečních malformací při užívání flukonazolu během těhotenství poskytují nekonzistentní výsledky. Metaanalýza pěti observačních studií zahrnujících několik tisíc těhotných žen vystavených flukonazolu během prvního trimestru však zjistila 1,8 až 2násobně zvýšení rizika srdečních malformací ve srovnání s neužíváním flukonazolu a/nebo užíváním topicky podávaných azolů.

Kazuistiky popisují charakter vrozených vad u dětí, jejichž matky byly během těhotenství léčeny vysokými dávkami (400 až 800 mg/den) flukonazolu po dobu tří měsíců nebo delší v rámci léčby kokcidioidomykózy. K vrozeným vadám zjištěným u těchto dětí patří brachycefalie, ušní dysplazie, větší velikost velké fontanely, deformity femuru tvaru pastýřské hole a radiohumerální synostózy. Příčinná souvislost mezi užíváním flukonazolu a těmito vrozenými vadami není jasná.

Flukonazol ve standardních dávkách při krátkodobé léčbě nesmí být podáván těhotným, pokud to není nezbytně nutné.

Flukonazol ve vysokých dávkách a/nebo v prodlouženém režimu léčby nesmí být v podáván těhotným s výjimkou u potenciálně život ohrožujících infekcí.

Kojení

Flukonazol přechází do mateřského mléka v koncentracích podobných plazmatickým koncentracím (viz bod 5.2). V kojení lze pokračovat po jednorázové dávce 150 mg flukonazolu. Kojení se nedoporučuje

po opakovaném podání nebo po vysoké dávce flukonazolu. Je třeba zvážit vývojové a zdravotní přínosy kojení spolu s klinickou potřebou matky užívat přípravek Fluconazole Noridem a jakékoliv potenciální nežádoucí účinky na kojené dítě spojené s použitím přípravku Fluconazole Noridem nebo se zdravotním stavem matky.

Fertilita

Flukonazol neovlivnil fertilitu samců ani samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu přípravku Fluconazole Noridem na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti mají být upozorněni na možnost výskytu závratí nebo záchvatů křečí (viz bod 4.8) během užívání přípravku Fluconazole Noridem a mají být upozorněni, aby neřídili a neobsluhovali stroje, pokud se kterýkoli z těchto příznaků objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu:

V souvislosti s léčbou flukonazolem byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Nejčastěji ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi a vyrážka.

Během léčby přípravkem s obsahem flukonazolu 2 mg/ml byly pozorovány a hlášeny následující nežádoucí účinky s následující četností: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie	Agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie, neutropenie	
Poruchy imunitního systému			Anafylaxe	
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie, hypokalemie	
Psychiatrické poruchy		Somnolence, insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Záchvaty křečí, parestezie, závrať, odchylky ve vnímání chuti	Třes	
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo		
Srdeční poruchy			<i>Torsade de pointes</i> (viz bod 4.4), prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4)	

Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, zvracení, průjem, nauzea	Zácpa, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech		
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení alaninaminotransferázy (viz bod 4.4), zvýšení aspartátaminotransferázy (viz bod 4.4), zvýšení alkalické fosfatázy v krvi (viz bod 4.4)	Cholestáza (viz bod 4.4), žloutenka (viz bod 4.4), zvýšený bilirubin (viz bod 4.4)	Jaterní selhání (viz bod 4.4), hepatocelulární nekróza (viz bod 4.4), hepatitida (viz bod 4.4), hepatocelulární poškození (viz bod 4.4)	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka (viz bod 4.4)	Polékový kožní výsev* (viz bod 4.4), kopřivka (viz bod 4.4), pruritus, zvýšené pocení	Toxická epidermální nekrolýza (viz bod 4.4), Stevensův-Johnsonův syndrom (viz bod 4.4), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4), exfoliativní dermatitida, angioedém, edém obličeje, alopecie	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, malátnost, astenie, horečka		

* včetně fixního polékového kožního výsevu

V souvislosti s léčbou flukonazolem byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Charakter a výskyt nežádoucích účinků a laboratorních abnormalit zaznamenaných v průběhu pediatrických klinických studií je srovnatelný s výskytem nežádoucích účinků pozorovaných u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování přípravkem s obsahem flukonazolu 2 mg/ml. Současně byly hlášeny halucinace a paranoidní chování.

V případě předávkování může být adekvátní symptomatická léčba (s podpurnými opatřeními a výplachem žaludku, pokud je to nezbytné).

Flukonazol je do značné míry vylučován do moči; forsírovaná diuréza by pravděpodobně zvýšila rychlost eliminace. Tříhodinová hemodialýza snižuje plazmatické hladiny přibližně o 50 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové deriváty.
ATC kód: J02AC01

Mechanismus účinku

Flukonazol je triazolový antimykotický přípravek. Jeho primárním mechanismem účinku je inhibice mykotické 14-alfa-lanosterol demetylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze mykotického ergosterolu. Kumulace 14-alfa-methylsterolů koreluje s následným úbytkem ergosterolu v buněčné membráně hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek flukonazolu. Bylo prokázáno, že flukonazol je selektivnější pro enzymy cytochromu P450 hub než pro různé enzymové systémy cytochromu P450 savců.

Flukonazol v dávce 50 mg denně podávaný po dobu až 28 dní neovlivňoval plazmatické koncentrace testosteronu u mužů ani koncentrace steroidů u žen ve fertilním věku. Flukonazol v dávce 200 mg až 400 mg denně nemá klinicky významný účinek na hladiny endogenních steroidů nebo na odpověď po stimulaci ACTH u zdravých mužských dobrovolníků. Interakční studie s antipyrinem ukazují, že jedna nebo více dávek 50 mg flukonazolu neovlivňuje jeho metabolismus.

Citlivost *in vitro*

In vitro vykazuje flukonazol antimykotickou aktivitu vůči klinicky běžným druhům rodu *Candida* (včetně *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* vykazuje sníženou citlivost k flukonazolu, zatímco *C. krusei* a *C. auris* jsou k flukonazolu rezistentní. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) a epidemiologická mezní hodnota (ECOFF) flukonazolu pro *C. guilliermondii* jsou vyšší než pro *C. albicans*.

Flukonazol vykazuje *in vitro* aktivitu také proti *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii* a endemickým plísním *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že existuje korelace mezi hodnotami MIC a účinností proti experimentálním mykózám vyvolaným *Candida* spp. V klinických studiích je vztah mezi AUC a dávkou flukonazolu téměř 1:1 lineární. Existuje také přímý, i když nedokonalý vztah mezi AUC nebo dávkou a úspěšnou klinickou odpovědí na léčbu orální kandidózy a v menší míře kandidémie. Podobně je vyléčení méně pravděpodobné u infekcí způsobených kmeny s vyšší MIC flukonazolu.

Mechanismy rezistence

U *Candida* spp. se vyvinula řada mechanismů rezistence vůči azolovým antimykotickým přípravkům. Je známo, že kmeny hub, které vyvinuly jeden nebo více těchto mechanismů rezistence, vykazují vysoké hodnoty minimální inhibiční koncentrace flukonazolu, což má nežádoucí vliv na účinnost *in vivo* a klinickou účinnost.

Nejčastěji se vyskytující mechanismus rozvoje rezistence u obvykle citlivých druhů rodu *Candida* zahrnuje cílové enzymy azolů, které jsou zodpovědné za biosyntézu ergosterolu. Rezistence může být způsobena mutací, zvýšenou produkcí enzymu, mechanismy efluxu léčiva nebo rozvojem kompenzačních drah.

Byly hlášeny superinfekce druhů rodu *Candida* jinými než *C. albicans*, které často vykazují přirozeně sníženou citlivost (*C. glabrata*) nebo jsou rezistentní k flukonazolu (např. *C. krusei*, *C. auris*). Takové infekce mohou vyžadovat alternativní antimykotickou léčbu. Mechanismy rezistence nebyly u některých vnitřně rezistentních (*C. krusei*) nebo nově se objevujících (*C. auris*) druhů rodu *Candida* zcela objasněny.

HRANIČNÍ HODNOTY EUCAST

Na základě analýz farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) údajů, citlivosti *in vitro* a klinické odpovědi určil EUCAST-AFST (Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti - Subkomise pro testování citlivosti k antimykotikům) hraniční hodnoty flukonazolu pro druhy rodu *Candida* (EUCAST Fluconazole rationale document (2020) - verze 3; Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti, antimykotika, tabulka hraničních hodnot pro interpretaci MIC, verze 10.0, platná od 04. 02. 2020). Tyto hodnoty byly rozděleny na hraniční hodnoty druhově nezávislé; které byly určeny především na základě údajů PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů, a na hraniční hodnoty druhově závislé pro ty druhy, které jsou nejčastěji spojovány s infekcí u člověka. Tyto hraniční hodnoty jsou uvedeny v následující tabulce:

Antimykotikum	Hraniční hodnoty druhově závislé (S</R>) v mg/l						Hraniční hodnoty druhově nezávislé ^A (S</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

S = citlivé, R = rezistentní

A = hraniční hodnoty druhově nezávislé byly určeny hlavně na základě údajů PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů. Tyto jsou určeny pouze pro použití u organismů, které nemají specifické hraniční hodnoty.

-- = testování citlivosti se nedoporučuje, protože druh neodpovídá na léčbu tímto léčivým přípravkem.

* = celý druh *C. glabrata* patří do kategorie I. MIC vůči *C. glabrata* se mají interpretovat jako rezistentní při hodnotách nad 16 mg/l.

Kategorie „citlivý“ ($\leq 0,001$ mg/l) je čistě z toho důvodu, aby nedošlo k mylné klasifikaci "I" kmenů jako "S" kmeny. I – citlivý, zvýšená expozice: Mikroorganismus je kategorizován jako „citlivý“, zvýšená expozice, pokud existuje vysoká pravděpodobnost terapeutického úspěchu v důsledku zvýšení expozice přípravku úpravou dávkovacího režimu nebo koncentrací v místě infekce.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu jsou podobné při intravenózním i perorálním podání.

Absorpce

Po perorálním podání se flukonazol dobře vstřebává a plazmatické hladiny (a systémová biologická dostupnost) dosahují více než 90 % hladin po intravenózním podání. Absorpce po perorálním není ovlivněna současným příjmem potravy. Maximální plazmatické koncentrace se vyskytují v období mezi 0,5 a 1,5 hodiny po podání dávky na lačno. Plazmatické koncentrace jsou úměrné dávce. Devadesátiprocentních hladin v ustáleném stavu je dosaženo do 4. – 5. dne po opakovaném podávání jednou denně. Podání iniciální nasycovací dávky (1. den) ve výši dvojnásobku obvyklé denní dávky umožňuje, aby se plazmatické hladiny přiblížily 90% hladiny ustáleného stavu do 2. dne.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem se blíží celkovému objemu tělesné vody. Vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (11–12 %).

Flukonazol dobře proniká do všech studovaných tělesných tekutin. Koncentrace flukonazolu ve slinách a sputu jsou podobné plazmatickým hladinám. U pacientů s mykotickou meningitidou dosahují koncentrace flukonazolu v mozkomíšním moku přibližně 80 % odpovídajících plazmatických hladin.

Vysokých koncentrací v kůži, vyšších než sérové koncentrace, dosahuje flukonazol ve stratum corneum, epidermis-dermis a ekrinním potu. Flukonazol se kumuluje ve stratum corneum. Při dávce 50 mg jednou denně byla koncentrace flukonazolu po 12 dnech 73 $\mu\text{g/g}$ a 7 dní po ukončení léčby byla koncentrace stále 5,8 $\mu\text{g/g}$. Při dávce 150 mg jednou týdně byla 7. den koncentrace flukonazolu ve stratum corneum 23,4 $\mu\text{g/g}$ a 7 dní po druhé dávce byla stále 7,1 $\mu\text{g/g}$.

Koncentrace flukonazolu v nehtech po 4 měsících užívání dávky 150 mg jednou týdně byla 4,05 $\mu\text{g/g}$ ve zdravých nehtech a 1,8 $\mu\text{g/g}$ v postižených nehtech; flukonazol byl ve vzorcích nehtů měřitelný ještě 6 měsíců po ukončení léčby.

Biotransformace

Flukonazol je metabolizován pouze v malé míře. U radioaktivně značené dávky se pouze 11 % vylučuje ve změněné formě močí. Flukonazol je středně silný inhibitor isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 (viz bod 4.5). Flukonazol je také silným inhibitorem isoenzymu CYP2C19.

Eliminace

Plazmatický poločas eliminace flukonazolu je přibližně 30 hodin. Hlavní exkreční cestou jsou ledviny, asi 80 % podané dávky se vylučuje do moči jako nezměněná léčivá látka. Clearance flukonazolu je přímo úměrná clearance kreatininu. Cirkulující metabolity nebyly prokázány.

Dlouhý plazmatický poločas eliminace umožňuje léčbu jednou dávkou používanou u vaginální kandidózy, při dávkování jednou denně a jednou týdně u jiných indikací.

Farmakokinetika při poruše funkce ledvin

U pacientů s těžkou renální insuficiencí ($\text{GFR} < 20 \text{ ml/min}$) se poločas zvýšil z 30 na 98 hodin. Z toho důvodu je nutné snížení dávky. Flukonazol se odstraňuje hemodialýzou a v menší míře peritoneální dialýzou. Po 3 hodinách hemodialýzy je z krve odstraněno asi 50 % flukonazolu.

Farmakokinetika v období kojení

Farmakokinetická studie zahrnující deset kojících žen, které dočasně nebo trvale přestaly kojit svoje děti, hodnotila koncentrace flukonazolu v plazmě a mateřském mléce po dobu 48 hodin po podání jedné dávky 150 mg flukonazolu. Flukonazol byl v mateřském mléce detekován v průměrné koncentraci přibližně 98 % koncentrace v plazmě matky. Průměrná maximální koncentrace v mateřském mléce byla 2,61 mg/l 5,2 hodiny po podání dávky. Odhadovaná denní dávka flukonazolu z mateřského mléka pro kojene dítě (za předpokladu průměrné spotřeby mléka 150 ml/kg/den) na základě průměrné maximální koncentrace v mléce je 0,39 mg/kg/den, což je přibližně 40 % doporučené dávky pro novorozence (ve věku < 2 týdny) nebo 13 % doporučené dávky pro dítě k léčbě slizniční kandidózy.

Farmakokinetika u dětí

Farmakokinetické údaje byly hodnoceny u 113 pediatrických pacientů z 5 studií: 2 studie s jednorázovou dávkou, 2 studie s opakovanými dávkami a studie u nedonošených novorozenců. Data z jedné studie nelze interpretovat vzhledem ke změnám v podávané formě přípravku během studie. Další data byla k dispozici ze studie použití ze soucitu.

Po podání 2–8 mg/kg flukonazolu dětem ve věku od 9 měsíců do 15 let byla zjištěna AUC asi 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ na jednotkovou dávku 1 mg/kg. Průměrný poločas plazmatické eliminace flukonazolu se pohyboval v rozmezí 15 a 18 hodin a distribuční objem byl přibližně 880 ml/kg po opakovaných dávkách. Po jednotlivé dávce byl zjištěn vyšší poločas plazmatické eliminace flukonazolu přibližně 24 hodin. To je

srovnatelné s poločasem plazmatické eliminace flukonazolu po jednorázovém i.v. podání dávky 3 mg/kg dětem ve věku 11 dní–11 měsíců. Distribuční objem v této věkové skupině byl kolem 950 ml/kg.

Zkušenosti s flukonazolem u novorozenců jsou omezené na farmakokinetické studie u nedonošených novorozenců. U 12 předčasně narozených novorozenců s průměrnou délkou gestace kolem 28 týdnů byl průměrný věk při první dávce 24 hodin (rozmezí 9–36 hodin) a průměrná porodní tělesná hmotnost byla 0,9 kg (rozmezí 0,75–1,10 kg). Sedm pacientů dokončilo protokol; maximálně bylo podáno pět intravenózních infuzí flukonazolu v dávce 6 mg/kg každých 72 hodin. Průměrný poločas (v hodinách) byl 74 (rozmezí 44–185) v den 1, který klesl v čase k průměrné hodnotě 53 (rozmezí 30–131) v den 7 a 47 (rozmezí 27–68) v den 13. Plocha pod křivkou ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) byla 271 (rozmezí 173–385) v den 1 a vzrostla v průměru na 490 (rozmezí 292–734) v den 7 a klesla v průměru na 360 (rozmezí 167–566) v den 13. Distribuční objem (ml/kg) byl 1183 (rozmezí 1070–1470) v den 1 a zvýšil se v čase v průměru na 1184 (rozmezí 510–2130) v den 7 a 1328 (rozmezí 1040–1680) v den 13.

Farmakokinetika u starších osob

Byla provedena farmakokinetická studie s 22 subjekty ve věku 65 let a více, kteří užívali jednorázovou perorální dávku 50 mg flukonazolu. Deset z těchto pacientů současně užívalo diuretika. C_{max} byla 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a nastala za 1,3 hodiny po podání dávky. Průměrná AUC byla $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a průměrný terminální poločas byl 46,2 hodin. Hodnoty těchto farmakokinetických parametrů jsou vyšší než analogické hodnoty uváděné u zdravých mladých dobrovolníků mužského pohlaví. Současné podávání diuretik neovlivnilo významně AUC nebo C_{max} . Navíc clearance kreatininu (74 ml/min), procento léčivé látky odstraněné v nezměněné podobě močí (0–24 hodin, 22 %) a odhady renální clearance flukonazolu (0,124 ml/min/kg) byly všeobecně nižší ve srovnání s mladšími dobrovolníky. Proto se zdá, že změny dispozice flukonazolu u starších osob souvisejí se sníženými charakteristikami renálních funkcí této skupiny pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích považovaných za dostatečně převyšující expozici u člověka, což svědčí o malé relevanci při klinickém použití.

Karcinogeneze

Flukonazol neprokázal karcinogenní potenciál u myši a potkanů, kterým byl perorálně podáván po dobu 24 měsíců v dávkách 2,5; 5 nebo 10 mg/kg/den (přibližně 2–7násobek doporučené dávky pro člověka). U samců potkanů léčených dávkami 5 a 10 mg/kg/den byla zaznamenána zvýšená incidence hepatocelulárních adenomů.

Mutogeneze

Flukonazol, s metabolickou aktivací nebo bez ní, byl negativní v testech mutagenity u 4 kmenů *Salmonella typhimurium* a v systému myšičího lymfomu L5178Y. Cytogenetické studie *in vivo* (buňky myši kostní dřeně po perorálním podání flukonazolu) a *in vitro* (lidské lymfocyty vystavené flukonazolu v dávce 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$) neprokázaly žádné chromozomální mutace.

Reprodukční toxicita

Flukonazol neovlivnil fertilitu samců nebo samic potkanů léčených perorálními denními dávkami 5, 10 nebo 20 mg/kg nebo parenterálními dávkami 5, 25 nebo 75 mg/kg.

Při dávkách 5 nebo 10 mg/kg nebyly popsány žádné účinky na plod; při dávkách 25 a 50 mg/kg a vyšších byla pozorována zvýšená četnost anatomických abnormalit u plodu (nadpočetná žebra, dilatace ledvinné pánvičky) a opožděná osifikace. Při dávkách v rozmezí od 80 mg/kg do 320 mg/kg byla u potkanů popisována zvýšená embryonální letalita a fetální abnormality zahrnovaly zvlněná žebra, rozštěp patra a abnormální kranio-faciální osifikaci.

Začátek porodu byl mírně opožděn při perorálních dávkách 20 mg/kg a dystokie a prodloužení porodu byly pozorovány u několika samic při intravenózních dávkách 20 mg/kg a 40 mg/kg. Poruchy porodu způsobily mírný nárůst počtu mrtvě narozených mláďat a snížení míry přežití novorozených mláďat při těchto dávkách. Tyto účinky na porod jsou v souladu s druhově specifickou vlastností snižování

estrogenů vyvolanou vysokými dávkami flukonazolu. Taková hormonální změna nebyla pozorována u žen léčených flukonazolem (viz bod 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený: 2 roky

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Chraňte před chladem nebo mrazem.** Vak a lahev uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50 ml nebo 100 ml v plastových vacích z polypropylenu s pryžovými (typ I) uzávěry a hliníkovými uzávěry s plastovými odklápěcími kryty.

K dispozici jsou balení po 10 vacích.

100 ml nebo 200 ml v polypropylenových lahvích s lisovanými plastovými uzávěry s pryžovým těsněním a stahovacím kroužkem nebo s plastovými uzávěry s vloženými elastomery (dvojitě porty). K dispozici jsou balení po 10 nebo 20 lahvích.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové použití. Nepoužitý roztok zlikvidujte.

Před podáním se musí roztok vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje viditelné částice a zda nezměnil barvu. Roztok lze použít pouze v případě, že je čirý a bez částic.

Fluconazole Noridem lze podávat pomocí infuzního systému s jedním z následujících roztoků a nesmí se míchat s jinými léčivými přípravky v roztoku infuze.

Ředící přípravek	Výsledná koncentrace flukonazolu
Injekční roztok chloridu sodného 0,9%	1,0 mg/ml

Injekční roztok dextrózy 20%	1,0 mg/ml
Ringerův injekční roztok s laktátem	1,0 mg/ml
Ringerův injekční roztok	1,0 mg/ml
Injekční roztok chloridu draselného 0,3% – dextrózy 5%	1,0 mg/ml
Injekční roztok hydrogenuhličitanu sodného 4,2%	1,0 mg/ml

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited
Makariou and Evagorou 1,
Mitsi Building 3,
Office 115, Nicosia 1065, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

26/597/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 9. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 9. 2025