

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MYCOSYST 150 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje fluconazolium 150 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tvrdá tobolka obsahuje monohydrát laktosy 148,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrdé želatinové neprůhledné tobolky, vrchní část modrá, spodní část bílá, uvnitř bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mycosyst je indikován pro následující mykotické infekce (viz bod 5.1).

Mycosyst 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 vzniklé pod umělým chrupem), pokud dentální hygiena nebo topická léčba není dostatečná.
- Vaginální kandidózy akutní či rekurentní; pokud lokální léčba není dostačující.
- Kandidové balanitidy, pokud lokální léčba není dostačující.
- Dermatomykózy včetně *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, a kožních kandidových infekcí, je-li indikována systémová léčba.
- *Tinea unguium* (*onychomykóza*), pokud jiná agens nejsou účinná.

Mycosyst je indikován u dospělých k profylaxi:

- Relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem recurence.
- Relapsu orofaryngeální nebo jícnové kandidózy u pacientů nakažených HIV, u kterých je vysoké riziko relapsu.
- Ke snížení výskytu rekurentní vaginální kandidózy (4 nebo více epizod ročně).
- Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s dlouhodobou neutropenií (jako jsou pacienti s hematologickými malignitami podstupující chemoterapii nebo transplantaci kmenových buněk krvetvorby (viz bod 5.1).

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

- Mycosyst se užívá k léčbě slizniční kandidózy (orofaryngeální, jícnové), invazivní kandidózy, kryptokokové meningitidy a k profylaxi kandidových infekcí u imunologicky oslabených pacientů.
- Mycosyst se může užívat jako udržovací léčba k prevenci relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence (viz bod 4.4).

Poznámka: Pro podání kojencům, batolatům a dětem, kterým nelze zajistit podání příslušné dávky přípravkem Mycosyst a kteří nejsou schopni polknout tobolku, je nutné použít flukonazol v jiné lékové formě.

Léčbu je možné zahájit ještě před obdržáním výsledků kultivačního nebo jiného laboratorního vyšetření, ale jakmile jsou výsledky těchto vyšetření dostupné, je třeba podle nich antiinfekční léčbu upravit.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antimykotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka má být volena podle druhu a závažnosti mykotické infekce. Pokud charakter infekce vyžaduje opakované podání, pak musí léčba pokračovat až do vymizení klinických a laboratorních známek aktivity onemocnění. Při předčasném ukončení léčby může dojít k rekurenci infekce.

Dospělí

Indikace		Dávkování*	Trvání léčby
Kryptokokóza	Léčba kryptokokové meningitidy	Iniciální dávka: 400 mg v den 1 Následující dávka: 200 mg až 400 mg denně	Obvykle činí alespoň 6 - 8 týdnů. U život ohrožujících infekcí může být dávka zvýšena až na 800 mg 1x denně.
	Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem rekurence.	200 mg denně	Po dobu neurčitou v denní dávce 200 mg.
Kokcidioidomykóza		200 mg až 400 mg denně	11 měsíců až 24 měsíců nebo déle v závislosti na pacientovi. U některých infekcí zejména u meningeálního onemocnění může být zvažována dávka 800 mg denně.
Invazivní kandidóza		Iniciální dávka: 800 mg v den 1 Následující dávka: 400	Obecně doporučované trvání léčby kandidemie je 2 týdny po první negativní

		mg denně	hemokultuře a vymizení známek a příznaků odpovídajících kandidemii.
Léčba slizniční kandidózy	Orofaryngeální kandidóza	Iniciální dávka: 200 mg až 400 mg v den 1. Následující dávka: 100 mg až 200 mg denně	7 až 21 dní (až do remise orofaryngeální kandidózy). Delší doba může být užita u pacientů s těžkým postižením imunity.
	Kandidóza jícnu	Iniciální dávka: 200 mg až 400 mg v den 1. Následující dávka: 100 mg až 200 mg denně	14 až 30 dní (až do remise kandidózy jícnu). Delší doba může být užita u pacientů s těžkým postižením imunity.
	Kandidurie	200 mg až 400 mg denně	7 až 21 dní Delší doba může být užita u pacientů s těžkým postižením imunity.
	Chronická atrofická kandidóza	50 mg denně	14 dní
	Chronická mukokutánní kandidóza	50 mg až 100 mg denně	Až 28 dní. Delší doba závisí na závažnosti infekce nebo na stavu postižení imunity a infekci.
Prevence relapsu slizniční kandidózy u HIV pozitivních pacientů s vysokým rizikem relapsu	Orofaryngeální kandidóza	100 mg až 200 mg denně nebo 200 mg třikrát týdně	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickým potlačením imunity.
	Kandidóza jícnu	100 mg až 200 mg denně nebo 200 mg třikrát týdně	Po dobu neurčitou u pacientů s chronickým potlačením imunity.
Kandidóza genitálu	Akutní vaginální kandidóza Kandidová balanitida	150 mg	Jednorázová dávka
	Léčba a prevence rekurentní vaginální kandidózy (4 nebo více epizod ročně)	150 mg každý třetí den v celkovém množství 3 dávky (den 1, 4, a 7) následovaná udržovací dávkou 150 mg jednou týdně	Udržovací dávka: 6 měsíců.

Dermatomykóza	tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, kandidové infekce	150 mg jednou týdně nebo 50 mg jednou denně	2 až 4 týdny, <i>tinea pedis</i> může vyžadovat délku léčby až 6 týdnů
	tinea versicolor	300 mg až 400 mg jednou týdně	1 až 3 týdny
		50 mg jednou denně	2 až 4 týdny
	tinea unguium (onychomykóza)	150 mg jednou týdně	Léčba má pokračovat až do té doby, kdy nehet poškozený infekcí je nahrazen nehem novým. To obvykle trvá 3 až 6 měsíců, u nehtů palců 6 až 12 měsíců. Růst nehtů je ale velmi individuální a záleží i na věku pacienta. I po úspěšné léčbě dlouhodobé chronické infekce nehtu může někdy přetrvávat jeho deformace.
Profylaxe kandidových infekcí u pacientů s prolongovanou neutropenií		200 mg až 400 mg	Léčba má být zahájena několik dnů před očekávaným nástupem neutropenie a v terapii pokračovat ještě dalších 7 dní po odeznění neutropenie, poté, co počet neutrofilů přesáhne 1000/mm ³ .

* V případě, že potřebnou dávku nelze získat za použití 150mg tvrdých tobolek přípravku Mycosyst, je třeba pro léčbu použít jiný přípravek s obsahem stejné léčivé látky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Dávku při jednorázové léčbě není třeba upravovat. Pacientům (včetně dětí) s poruchou renální funkce léčeným opakovanými dávkami podáváme iniciální dávku 50 až 400 mg flukonazolu, na základě doporučené denní dávky pro indikaci. Následující denní dávka (v závislosti na indikaci) má být upravena podle následující tabulky:

Clearance kreatininu (ml/min)	Procento doporučené dávky
-------------------------------	---------------------------

<50	100 %
≤ 50 (bez dialýzy)	50 %
Pravidelná dialýza	100 % po každé dialýze

Pacienti na pravidelné dialýze mají dostat 100 % doporučené dávky po každé dialýze, ve dnech bez dialýzy mají pacienti dostat dávku sníženou podle jejich clearance kreatininu.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že u pacientů s jaterním poškozením jsou k dispozici pouze omezené údaje, má být flukonazol pacientům s jaterní dysfunkcí podáván s opatrností (viz body 4.4 a 4.8).

Pediatriká populace

Pro podání kojencům, batolatům a dětem, kterým nelze zajistit podání příslušné dávky přípravkem Mycosyst a kteří nejsou schopni polknout tobolku, je nutné použít flukonazol v jiné lékové formě.

Maximální dávka 400 mg denně nesmí být u dětí překročena.

Trvání léčby, tak jako u obdobných infekcí u dospělých, závisí na klinické a mykologické odezvě. Mycosyst se podává v jedné denní dávce každý den.

Děti se sníženou renální funkcí - viz dávkování v bodě „*Porucha funkce ledvin*“ Farmakokinetika flukonazolu nebyla u pediatriké populace s renální insuficiencí studována (pro „*Donošené novorozence*“ s nezralou funkcí ledvin, prosím čtěte níže).

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

Indikace	Dávkování	Doporučení
Slizniční kandidóza	Počáteční dávka: 6 mg/kg Následující dávky: 3 mg/kg denně	První den léčby je vhodné podat iniciální dávku 6 mg/kg, čímž se rychleji dosáhne ustálené hladiny.
Invazivní kandidóza Kryptokoková meningitida	Dávka: 6 až 12 mg/kg denně	V závislosti na celkové závažnosti onemocnění.
Udržovací léčba k zabránění relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem rekurence	Dávka: 6 mg/kg denně	V závislosti na celkové závažnosti onemocnění.
Profylaxe kandidové infekce u imunitně oslabených pacientů	Dávka: 3 až 12 mg/kg denně	V závislosti na rozsahu a délce trvání indukované neutropenie (viz Užití u dospělých).

Dospívající (ve věku od 12 do 17 let)

V závislosti na tělesné hmotnosti a pohlavním vývoji musí lékař zhodnotit, 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.

Bezpečnost a účinnost v indikaci kandidóza genitálu nebyla u pediatriké populace stanovena. Současná dostupná data o bezpečnosti pro jiné pediatriké indikace jsou popsána v bodě 4.8. Je-li u

dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) léčba kandidózy genitálu nezbytná, dávkování je stejné jako u dospělých.

Donošení novorozenci (ve věku od 0 do 27 dní)

U novorozenců probíhá vylučování flukonazolu pomalu. Farmakokinetické údaje podporující toto dávkování u novorozenců jsou omezené, viz bod 5.2.

Věková skupina	Dávkování	Doporučení
Novorozenci (0 až 14 dní)	Stejná dávka v mg/kg jako pro novorozence, batolata, děti podávaná každých 72 hodin.	Maximální dávka 12 mg/kg každých 72 hodin nesmí být překročena.
Novorozenci (od 15 do 27 dní)	Stejná dávka v mg/kg jako pro novorozence, batolata, děti podávaná každých 48 hodin.	Maximální dávka 12 mg/kg každých 48 hodin nesmí být překročena.

Způsob podání

Flukonazol lze podávat buď perorálně, nebo intravenózní infuzí, cesta podání závisí na klinickém stavu pacienta. Při převodu z intravenózní na perorální formu podání, nebo obráceně, není nutné měnit denní dávku.

Tobolky se polykají celé nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

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

Na základě výsledků interakčních studií s opakovanou dávkou je u pacientů, kteří užívají opakované dávky flukonazolu 400 mg/den a vyšší, kontraindikováno současné užívání terfenadinu. Současné podání jiných léků se známým účinkem na prodloužení QT intervalu, které jsou metabolizovány enzymem P450 CYP3A4 jako např. cisaprid, astemizol, pimoqid, chinidin a erythromycin 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 v léčbě tinea capitis u dětí. Ukázalo se, že není lepší než griseofulvin, celková míra klinické úspěšnosti byla méně než 20 %. Z toho důvodu se Mycosyst nemá užívat k léčbě tinea capitis.

Kryptokokóza

Průkaz účinnosti flukonazolu v léčbě dalších forem kryptokokózy (např. plicní, kožní) je omezený, což zamezuje doporučení dávkování.

Hluboké endemické mykózy

Průkaz účinnosti flukonazolu v léčbě dalších forem endemické mykózy jako jsou *parakocidioidomykóza*, *lymfokutánní sporotrichóza* a *histoplazmóza* jsou omezené, což zamezuje doporučení dávkování.

Renální systém

Pacientům s renální dysfunkcí má být Mycosyst podáván s opatrností (viz také 4.2).

Adrenální insuficience

Je známo, že ketokonazol způsobuje adrenální insuficienci, a to by mohlo, třebaže je to pozorováno vzácně, platit také pro flukonazol. Adrenální insuficience vztahující se k současné léčbě prednisonem je popsána v bodě 4.5 Účinek flukonazolu na ostatní léčivé přípravky.

Hepatobiliární systém

Pacientům s jaterní dysfunkcí má být přípravek Mycosyst podáván s opatrností.

Flukonazol je spojován se vzácnými případy závažného toxického poškození jater s možným fatálním zakončením, a to především u pacientů v závažném stavu. V případech flukonazolem navozené hepatotoxicity nebyla nalezena závislost na velikosti denní dávky, délce terapie, pohlaví nebo věku. Flukonazolem navozená hepatotoxicita byla po vysazení léčby obvykle reverzibilní.

Pacienti, u kterých se objeví během léčby flukonazolem abnormální hodnoty jaterních testů, musí být pečlivě sledováni z důvodu možného vývoje závažnějšího jaterního poškození.

Pacient má být informován o průvodních příznacích závažného hepatického účinku (závažná astenie, anorexie, přetrvávající nauzea, zvracení a žloutenka). Léčbu flukonazolem je nutné okamžitě přerušit a pacient má kontaktovat lékaře.

Kardiovaskulární systém

Některé azoly, včetně flukonazolu, bývají spojovány s prodloužením QT intervalu na elektrokardiogramu. Flukonazol způsobuje prodloužení QT intervalu inhibicí rychlé složky draslíkového kanálu (I_{Kr}). Prodloužení QT intervalu způsobené jinými léčivými přípravky (např. amiodaronem) může být zesíleno prostřednictvím inhibice cytochromu P450 (CYP) 3A4. Během postmarketingového sledování se u pacientů užívajících flukonazol objevily velmi vzácné případy prodloužení QT intervalu a torsade de pointes. Tato hlášení se týkala pacientů s četnými vzájemně působícími rizikovými faktory, jako je srdeční choroba organického původu, elektrolytové abnormality a současně užívané léky, které mohou přispívat ke vzniku abnormalit. Pacienti s hypokalemií a pokročilým srdečním selháním jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu život ohrožující komorové arytmie a torsade de pointes

Pacientům s těmito potenciálně proarytmickými předpoklady má být přípravek Mycosyst podáván s opatrností.

Současné podávání s dalšími léčivými přípravky, které prodlužují QT interval a jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5).

Halofantrin

Halofantrin je substrátem CYP3A4 a je spojován s prodloužením QTc intervalu při doporučených terapeutických dávkách. Současné podání flukonazolu a halofantrinu se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

Dermatologické reakce

Vzácně se během léčby flukonazolem mohou objevit exfoliativní kožní reakce, jako je Stevens - Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. K závažným kožním reakcím na mnohá léčiva jsou náchylnější pacienti s AIDS. Pokud se u pacientů s povrchní kožní mykózou objeví exantém, jehož příčinou může být flukonazol, má být terapie tímto přípravkem přerušena. Jestliže se u pacientů s invazivní nebo systémovou mykózou objeví vyrážka, je třeba je pečlivě sledovat a terapii flukonazolem přerušit, pokud se objeví *bulózní léze* nebo *erythema multiforme*.

Hypersenzitivita

Vzácně byly hlášeny případy anafylaxe (viz bod 4.3).

Cytochrom P450

Flukonazol je silný inhibitor CYP2C9 a středně silný inhibitor CYP3A4. Flukonazol je rovněž inhibitor CYP2C19. Pacienti léčení flukonazolem, kteří jsou současně léčeni léky s úzkou terapeutickou šíří a metabolizovanými prostřednictvím CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, mají být sledováni (viz bod 4.5).

Terfenadin

Současné podávání flukonazolu v dávce do 400 mg spolu s terfenadinem je třeba pečlivě monitorovat (viz body 4.3 a 4.5).

Pomocná látka

Přípravek Mycosyst 150 mg tvrdé tobolky obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky je kontraindikováno

Cisaprid: Byly hlášeny případy srdečních příhod včetně poruch komorového rytmu typu torsade de pointes u nemocných, kteří užívali souběžně flukonazol a cisaprid. Z výsledků kontrolované studie bylo zjištěno, že souběžné podávání flukonazolu 200 mg 1x denně a cisapridu 20 mg 4x denně způsobilo významný nárůst v plasmatických koncentracích cisapridu a prodloužení QT intervalu. Současné užívání cisapridu je kontraindikováno u pacientů, kteří užívají flukonazol (viz bod 4.3).

Terfenadin: Protože byl popsán výskyt závažných srdečních dysrytmií následujících po prodloužení QTc intervalu u pacientů, kteří užívali azolová antimykotika spolu s terfenadinem, byly provedeny studie interakcí také u flukonazolu. Při podávání flukonazolu v dávce 200 mg denně se neprokázaly žádné změny v QTc intervalu. Pokud je flukonazol užíván v dávce 400 mg nebo 800 mg denně souběžně s terfenadinem, dochází k signifikantnímu vzestupu plasmatických hladin terfenadinu. Užívání flukonazolu v dávce 400 mg/den a vyšší v kombinaci s terfenadinem je tedy kontraindikováno (viz bod 4.3). Při souběžném podávání flukonazolu v dávce pod 400 mg/den v kombinaci s terfenadinem je třeba pacienty pečlivě sledovat.

Astemizol: Současné podávání flukonazolu s astemizolem může snížit clearance astemizolu. Výsledné zvýšené plasmatické koncentrace astemizolu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu torsade de pointes. Současné podávání flukonazolu a astemizolu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pimozid: Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s pimozidem může vést k inhibici metabolismu pimozidu. Zvýšené plasmatické koncentrace pimozidu mohou vést k prodloužení QT a vzácnému výskytu torsade de pointes. Současné podávání flukonazolu a pimozidu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Chinidin: Přestože nebyly prováděny studie *in vitro* nebo *in vivo*, současné podávání flukonazolu s chinidinem může vést k inhibici metabolismu chinidinu. Užití chinidinu bývá spojováno s prodloužením QT a se vzácným výskytem torsade de pointes. Současné podávání flukonazolu a chinidinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Erythromycin: Současné podávání flukonazolu a erythromycinu může zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, torsade de pointes) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Současné podání flukonazolu a erythromycinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky nelze doporučit

Halofantrin: Flukonazol může vzhledem k inhibičnímu účinku na CYP3A4 zvýšit plasmatické koncentrace halofantrinu. Současné podání flukonazolu a halofantrinu může zvýšit riziko kardiotoxicity (prodloužení QT intervalu, torsade de pointes) a následně vést k náhlé srdeční smrti. Této kombinaci je třeba se vyhnout (viz bod 4.4.).

Současné podávání s opatrností

Amiodaron: Současné podávání flukonazolu s amiodaronem může mít za následek prodloužení intervalu QT. Opatrnosti je třeba, je-li nutné současné užívání flukonazolu a amiodaronu, a to zejména s vysokou dávkou flukonazolu (800 mg).

Současné podávání s následujícími dalšími léčivými přípravky vede k opatřením a úpravám dávky

Účinek ostatních léčivých přípravků na flukonazol

Rifampicin: Souběžné podávání flukonazolu a rifampicinu mělo za následek 25% snížení AUC flukonazolu a zkrácení jeho poločasu o 20 %. Pokud dostává pacient souběžně oba léky, je třeba zvážit zvýšení dávek flukonazolu.

Interakční studie dále prokázaly, že perorální vstřebávání flukonazolu se klinicky významně nezhoršuje při současném perorálním podání spolu s jídlem, cimetidinem a antacidy a ani po celotělovém ozáření při transplantaci kostní dřeně.

Hydrochlorothiazid: Ve studii farmakokinetické interakce se při podávání opakovaných dávek hydrochlorothiazidu zdravým dobrovolníkům užívajících flukonazol zvýšily plasmatické koncentrace flukonazolu o 40 %.. Účinek tohoto rozsahu nemusí nutně znamenat změnu dávkovacího režimu flukonazolu u pacientů současně léčených diuretiky.

Účinek flukonazolu na ostatní léčivé přípravky

Flukonazol je silným inhibítozem isoenzymu cytochromu P450 (CYP) 2C9 a středně silným inhibítozem CYP3A4. Flukonazol je rovněž inhibitor CYP2C19. Vedle níže uvedených/zaznamenaných interakcí existuje riziko zvýšených plasmatických koncentrací jiných sloučenin metabolizovaných enzymy CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 a podávaných současně s flukonazolem. Z tohoto důvodu je nutná opatrnost při souběžném podání těchto kombinací a pacienti mají být pečlivě sledováni. Vzhledem k dlouhému poločasu flukonazolu, přetrvává enzym inhibující účinek flukonazolu po dobu 45 dnů po jeho vysazení (viz bod 4.3).

Alfentanil: Při současně léčbě flukonazolem (400 mg) a intravenózním alfentanilem (20 µg/kg) došlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení AUC₁₀ alfentanilu na dvojnásobek, 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. Dávkování amitriptylinu/nortriptylinu může být upraveno, pokud je nezbytné.

Amfotericin B: Současné podávání flukonazolu a amfotericinu B infikovaným imunokompetentním a imunosuprimovaným myším poskytlo následující výsledky: malý aditivní antimykotický účinek na systémovou infekci vyvolanou *C. albicans*, žádný účinek u intrakraniální infekce vyvolané *Cryptococcus neoformans*, a vzájemný antagonismus těchto přípravků při systémové infekci vyvolané *A. fumigatus*. Klinický význam výsledků získaných z těchto studií není znám.

Antikoagulancia: Po uvedení léčivé látky na trh, stejně jako u ostatních azolových antimykotik, byly hlášeny krvácivé příhody (podlitiny, epistaxe, krvácení do gastrointestinálního traktu, hematurie a melena). Tyto nežádoucí účinky byly důsledkem prodloužení protrombinového času u pacientů užívajících flukonazol současně s warfarinem. Během současné léčby flukonazolem a warfarinem se prodloužil protrombinový čas až na dvojnásobek, pravděpodobně díky inhibici metabolismu warfarinu prostřednictvím CYP2C9. Protrombinový čas u pacientů užívajících antikoagulancia kumarinového typu nebo indandiony současně s flukonazolem má být pečlivě monitorován. Může být nezbytná úprava dávky antikoagulancia.

Krátkodobě působící benzodiazepiny, např. midazolam, triazolam: Po perorálním podávání midazolamu způsoboval flukonazol významné zvýšení koncentrace midazolamu s následnými psychomotorickými účinky. Současné užívání flukonazolu 200 mg a midazolamu 7,5 mg perorálně zvýšilo AUC i poločas midazolamu na 3,7násobek, respektive 2,2násobek. Flukonazol 200 mg denně podávaný současně s triazolamem 0,25 mg perorálně zvýšil AUC i poločas triazolamu na 4,4násobek, respektive 2,3násobek. Zvýšené a prodloužené účinky triazolamu byly pozorovány při současné léčbě

s flukonazolem. Jestliže je u pacientů léčených flukonazolem nutná souběžná léčba benzodiazepiny, má být zvaženo snížení dávek benzodiazepinů a pacienti mají být přiměřeně monitorováni.

Karbamazepin: Bylo pozorováno, že flukonazol inhibuje metabolismus karbamazepinu a zvyšuje koncentrace karbamazepinu v séru o 30 %. Existuje riziko rozvoje toxicity karbamazepinu. Úprava dávky karbamazepinu může být nezbytná v závislosti na koncentraci/účinku.

Blokátory kalciového kanálu: Některé blokátory kalciového kanálu (nifedipin, isradipine, amlodipin, verapamil a felodipin) jsou metabolizovány CYP3A4. Flukonazol zvyšuje systémovou expozici antagonistům kalciového kanálu. Doporučuje se časté sledování možného výskytu nežádoucích účinků.

Celecoxib: Během současné léčby flukonazolem (200 mg denně) a celecoxibem (200 mg) se zvýšily C_{max} a AUC celecoxibu o 68 %, respektive 134 %. Při kombinovaném podání s flukonazolem může být nezbytné snížit dávky celecoxibu na polovinu.

Cyklofosfamid: Kombinovaná léčba cyklofosfamidem a flukonazolem vede ke zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu. Kombinace může být podávána, pokud se bere v úvahu riziko zvýšení sérových hladin bilirubinu a kreatininu.

Fentanyl: Byl hlášen jeden fatální případ intoxikace fentanylem v důsledku možné interakce fentanylu a flukonazolu. Mimoto se u zdravých dobrovolníků ukázalo, že flukonazol významně zpomaloval eliminaci fentanylu. Zvýšené koncentrace fentanylu mohou vést k respirační depresi. Pacienti mají být pečlivě sledováni pro možné riziko respirační deprese. Úprava dávky fentanylu může být nezbytná.

Inhibitory: HMG-CoA reduktázy: Riziko myopatie a rhabdomyolýzy se zvyšuje, pokud se flukonazol podává současně s inhibitory HMG-CoA reduktázy, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, jako jsou např. atorvastatin a simvastatin, nebo CYP2C9, jako je fluvastatin. Pokud je kombinovaná léčba nezbytná, má se u pacientů sledovat případný výskyt příznaků myopatie a rhabdomyolýzy a mají se sledovat hladiny kreatinkinázy. Podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy je nutné ukončit, pokud je pozorováno výrazné zvýšení kreatinkinázy nebo je diagnostikována nebo se předpokládá myopatie/rhabdomyolýza.

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

Cyklosporin: Flukonazol významně zvyšuje koncentraci a AUC cyklosporinu. Během současného podání flukonazolu 200 mg denně a cyklosporinu (2,7 mg/kg/den) došlo k 1,8násobnému zvýšení AUC cyklosporinu. Tato kombinace může být použita při současném snížení dávek cyklosporinu, v závislosti na jeho koncentraci.

Everolimus: Ačkoli to nebylo studováno v žádných *in vivo* nebo *in vitro* studiích, flukonazol může zvýšit koncentrace everolimu v séru prostřednictvím inhibice CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol zvyšuje plasmatické koncentrace sirolimu pravděpodobně inhibicí metabolismu sirolimu prostřednictvím CYP3A4 a P-glykoproteinu. Tuto kombinaci lze podávat při úpravě dávky sirolimu v závislosti na míře účinku/koncentrace.

Takrolimus: Flukonazol může až pětinašobně zvyšovat sérové koncentrace perorálně podávaného takrolimu, a to díky inhibici metabolismu takrolimu prostřednictvím CYP3A4 ve střevech. Při intravenózním podávání takrolimu nebyly žádné významné farmakokinetické změny pozorovány. Zvýšené hladiny takrolimu byly spojovány s nefrotoxicitou. Dávky perorálně podávaného takrolimu je nutné snížit 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 angiotensin II, který se objevuje v průběhu léčby losartanem. Pacientům se má neustále monitorovat krevní tlak.

Methadon: Flukonazol může zvýšit koncentraci methadonu v séru. Úprava dávky methadonu může být nezbytná.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID): Při současném podávání flurbiprofenu s flukonazolem, byly C_{max} a AUC flurbiprofenu zvýšeny o 23 %, respektive 81 %, v porovnání s podáváním samotného

flurbiprofenu. Obdobně byly při současném podávání farmakologicky aktivního isomeru [S-(+)-ibuprofen] s flukonazolem zvýšeny C_{\max} a AUC racemického ibuprofenu (400 mg) o 15 %, resp. 82 % v porovnání s podáváním samotného racemického ibuprofenu.

Ačkoli to nebylo specificky studováno, flukonazol může zvýšit systémovou expozici NSAID, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C9 (např. naproxen, lornoxikam, meloxikam, diklofenak). Doporučuje se časté sledování pro možný výskyt nežádoucích účinků a toxicity souvisejících s NSAID. Úprava dávky NSAID může být nezbytná.

Fenytoin: Flukonazol inhibuje hepatický metabolismus fenytoinu. Současné opakované podávání 200 mg flukonazolu a 250 mg fenytoinu intravenózně, vyvolalo nárůst AUC₂₄ fenytoinu o 75 % a C_{\min} o 128 %. Při souběžném podávání je nutné sledovat sérovou koncentraci fenytoinu, aby nedošlo k intoxikaci fenytoinem.

Prednison: Byl hlášen případ, kdy u pacienta po transplantaci jater, který byl léčen prednisonem, došlo k rozvoji akutní adrenokortikální insuficience po ukončení tříměsíční léčby flukonazolem. Ukončení podávání flukonazolu pravděpodobně způsobilo zvýšení aktivity CYP3A4, což následně vedlo ke zvýšení metabolismu prednisonu. U pacientů dlouhodobě léčených flukonazolem a prednisonem musí být po vysazení flukonazolu pečlivě sledována možnost vzniku adrenokortikální insuficience.

Rifabutin: Flukonazol zvyšuje koncentraci rifabutinu v séru vedoucí ke zvýšení AUC rifabutinu až o 80 %. Objevily se zprávy o výskytu uveitidy u pacientů, kteří souběžně užívali flukonazol a rifabutin. Při kombinované léčbě je nutné brát v úvahu příznaky toxicity rifabutinu.

Sachinavir: Flukonazol zvyšuje AUC sachinaviru o přibližně 50 %, C_{\max} o přibližně 55 % a to díky inhibici hepatického metabolismu sachinaviru prostřednictvím CYP3A4 a inhibici P-glykoproteinu. Interakce se sachinavirem/ritonavirem nebyla studována a může být klinicky významná. Úprava dávky sachinaviru může být nezbytná.

Deriváty sulfonfylmočoviny: Flukonazol u zdravých dobrovolníků prodlužoval plasmatický poločas současně perorálně podávaných derivátů sulfonfylmočoviny (např. chlorpropamid, glibenklamid, glipizid a tolbutamid). Při souběžném podávání je nutná častá kontrola glykemie a doporučuje se případně snížení dávky derivátu sulfonfylmočoviny.

Theofylin: V placebem kontrolované studii vzájemných interakcí vedlo podávání 200 mg flukonazolu po 14 dní k 18 % poklesu průměrné plasmatické clearance theofylinu. U pacientů, kterým jsou podávány vysoké dávky theofylinu či kteří jsou z jiné příčiny zvýšeně ohroženi jeho toxicitou, je třeba při souběžné léčbě flukonazolem pátrat po známkách toxicity theofylinu a příslušně upravit jeho dávku, pokud k takovým projevům dojde.

Vinka alkaloidy: Ačkoli studie nebyly provedeny, flukonazol může zvýšit plasmatické hladiny vinka alkaloidů (např. vinkristin a vinblastin) a vést k neurotoxicitě, pravděpodobně způsobené inhibičním vlivem na CYP3A4.

Vitamin A: Na základě hlášeného případu u jednoho pacienta užívajícího kombinovanou léčbu s all-trans-retinovou kyselinou (kyselou formou vitamínu A) a flukonazolem, došlo k rozvoji nežádoucích účinků souvisejících s CNS ve formě pseudotumoru mozku, které odezněly po ukončení léčby flukonazolem. Je možné použít tuto kombinaci, ale je nutné 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 2,5 dne) a perorálního flukonazolu (400 mg první den, poté 200 mg jednou denně po 4 dny) 8 zdravým mužským subjektům vedlo ke zvýšení C_{\max} a AUC_τ vorikonazolu o průměrně 57 % (90% CI: 20%, 107%), resp. 79% (90% CI: 40%, 128%). Snížení dávky a/nebo frekvence podání vorikonazolu a flukonazolu, které by vedlo k odstranění tohoto jevu, nebylo stanoveno. Sledování nežádoucích účinků souvisejících s podáním vorikonazolu je doporučeno v případě, že vorikonazol je užit následně po flukonazolu.

Zidovudin: Flukonazol zvyšuje C_{\max} a AUC zidovudinu o 84 % respektive 74 %, a to díky přibližně 45% snížení clearance perorálně podávaného zidovudinu. Poločas zidovudinu byl navíc po

kombinované léčbě s flukonazolem prodloužen přibližně o 128 %. U pacientů užívajících tuto kombinaci je nutné sledovat rozvoj nežádoucích účinků souvisejících s podáním zidovudinu. Může být nezbytné snížení dávky zidovudinu.

Azithromycin: V otevřené, randomizované, trojitě zkřížené studii s 18 zdravými dobrovolníky byl hodnocen účinek jednorázově podané dávky azithromycinu 1200 mg perorálně na farmakokinetiku jednorázově podané dávky flukonazolu 800 mg perorálně a stejně tak účinek flukonazolu na farmakokinetiku azithromycinu. Nebyla zjištěna žádná významná farmakokinetická interakce mezi flukonazolem a azithromycinem.

Perorální kontraceptiva: Byly provedeny dvě farmakokinetické studie s kombinovanou perorální kontracepcí a opakovaně podaným flukonazolem. Zatímco po podání denní dávky flukonazolu 50 mg nebyl pozorován žádný vliv na hormonální hladiny, při podání denní dávky flukonazolu 200 mg, byly AUC ethinylestradiolu a levonorgestrelu zvýšeny o 40%, resp. 24%. Je tedy nepravděpodobné, že by opakované podávání flukonazolu v těchto dávkách ovlivňovalo účinnost kombinovaných perorálních kontraceptiv.

Ivakaftor: Souběžné podávání s ivakaftorem, potenciátorem CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – transmembránový regulátor vodivosti), zvýšilo expozici ivakaftoru 3násobně a expozici hydroxymethyl-ivakaftoru (M1) až 1,9násobně. U pacientů souběžně užívajících středně silné inhibitory CYP3A, jako je flukonazol a erythromycin, se doporučuje snížení dávky ivakaftoru na 150 mg jednou denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vyskytly se zprávy o mnohočetných vrozených vadách u novorozenců (včetně brachycefalie, ušní dysplazie, velké fontanely, deformity femuru tvaru pastýřské hole a radiohumerální synostózy), jejichž matky byly léčeny pro kokcidiodomykózu po 3 a více měsíců vysokými dávkami flukonazolu (400 – 800 mg/den). Vztah mezi užíváním flukonazolu a těmito příhodami není jasný.

Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

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 se nesmí podávat těhotným s výjimkou potenciálně život ohrožujících infekcí.

Kojení

Flukonazol proniká do mateřského mléka v koncentracích nižších, než jsou koncentrace plasmatické. V kojení lze pokračovat po jednorázovém podání standardní dávky 200 mg flukonazolu nebo méně. Kojení se nedoporučuje po opakovaném podání nebo po vysoké dávce flukonazolu.

Fertilita

Flukonazol neměl vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie sledující účinek flukonazolu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly prováděny. Pacienti mají být upozorněni na možné závratě nebo záchvaty (viz bod 4.8) při užívání přípravku Mycosyst a nemají řídit ani obsluhovat stroje, pokud se tyto příznaky objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji (>1/10) hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy, bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi a vyrážka.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby flukonazolem s následující četností výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		anemie	agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a neutropenie
Poruchy imunitního systému			anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy		snížení chuti k jídlu	hypertriacylglycerolemie, hypercholesterolemie, hypokalemie
Psychiatrické poruchy		somnolence, insomnie	
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	záchvaty, parestézie, závratě, odchylky ve vnímání chuti	třes
Srdeční poruchy			torsade de pointes (viz bod 4.4), prodloužení intervalu QT (viz bod 4.4)
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha, zvracení, průjem, nauzea	obstipace, dyspepsie, flatulence, sucho v ústech	
Poruchy jater a žlučových cest	zvýšená hladina alaninaminotransferázy (viz bod 4.4) a aspartátaminotransferázy (viz bod 4.4), zvýšená hladina 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), urtikarie (viz bod	toxická epidermální nekrolýza, (viz bod 4.4), Stevens-Johnsonův syndrom (viz bod 4.4),

		4.4), pruritus, zvýšené pocení	akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4), exfoliativní dermatitida, angioedém, otoky v obličeji, alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		vyčerpání, malátnost, astenie, horečka	

*Včetně fixního lékového exantému

Pediatrická populace

Charakter a výskyt nežádoucích účinků a laboratorních abnormalit zaznamenaných v průběhu klinických studií u dětí, s výjimkou indikace kandidózy genitálu, je srovnatelný s výskytem nežádoucích účinků 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování flukonazolem se současným rozvojem halucinací a paranoidního chování.

Při předávkování je indikována symptomatická léčba (s podpůrnými opatřeními a výplachem žaludku v případě potřeby).

Flukonazol je do značné míry vylučován do moči. Jeho eliminaci lze zřejmě urychlit forsírovanou diurézou. Tříhodinová hemodialýza sníží plasmatické 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-lanosteroldemethylace zprostředkované cytochromem P450, která představuje základní krok v biosyntéze ergosterolu. Kumulace 14-alfa-methylsterolů koreluje s následným

úbytkem ergosterolu v buněčných membránách hub a může být zodpovědná za antimykotický účinek flukonazolu. Flukonazol vykázal větší specifitu vůči enzymům cytochromu P-450 hub než k různým enzymatickým systémům cytochromu P-450 u savců.

Flukonazol v dávce 50 mg denně podávaný po 28 dní neovlivňoval plasmatické koncentrace testosteronu u mužů, nebo koncentrace steroidních hormonů u žen ve fertilním věku. Flukonazol v dávce 200 - 400 mg denně neměl klinicky významný účinek na hladiny endogenních steroidů, nebo na hormonální odpověď po stimulaci ACTH u zdravých mužských dobrovolníků. Interakční studie s antipyrimem ukazují, že jedna ani více 50 mg dávek flukonazolu neovlivňuje metabolismus této látky.

Citlivost *in vitro*

In vitro vykazuje flukonazol antimykotický účinek vůči většině klinicky běžných druhů *kandid* (včetně *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* vykazuje široké spektrum citlivosti, zatímco *C. krusei* je k flukonazolu rezistentní.

Flukonazol rovněž vykazuje účinnost *in vitro* vůči *Cryptococcus neoformans* a *Cryptococcus gattii*, stejně jako vůči endemickým druhům hub *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* a *Paracoccidioides brasiliensis*.

Farmakokinetická/farmakodynamická charakteristika

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že existuje korelace mezi hodnotami minimálních inhibičních koncentrací (MIC) a účinností vůči experimentálním mykózám vyvolaným *Candida* spp. V klinických studiích je vztah mezi AUC a dávkou flukonazolu téměř lineární vztah (1:1). Existuje rovněž přímý, třebaže nedokonalý vztah mezi AUC nebo dávkou a uspokojuvící klinickou odpovědí na léčbu perorální kandidózy a v menší míře kandidemie. Podobně je méně pravděpodobná úspěšná klinická odpověď na léčbu infekcí vyvolaných kmeny s vyššími MIC flukonazolu.

Mechanismus rezistence

U *Candida* spp. se vyvinulo několik mechanismů rezistence vůči azolovým antimykotickým přípravkům. Je známo, že mykotické kmeny, které vyvinuly jeden nebo více těchto mechanismů rezistence, vykazují vysoké hodnoty MIC flukonazolu, což má nežádoucí dopad *in vivo* i klinicky.

Byly hlášeny případy superinfekce způsobené jinými druhy *kandid* než *Candida albicans*, které jsou většinou přirozeně necitlivé k flukonazolu (např. *Candida krusei*). Takové případy mohou vyžadovat alternativní antimykotickou léčbu.

Hraniční hodnoty MIC (podle EUCAST)

Na základě analýzy farmakokinetických a farmakodynamických dat (PK/PD), citlivosti *in vitro* a klinické odpovědi EUCAST-AFST (Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti – subkomise pro testování citlivosti k antimykotikům) určil hraniční hodnoty flukonazolu pro *Candida* spp. (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2). Tyto hodnoty byly rozděleny na hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé; které byly určeny hlavně na základě dat PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů, a na hraniční hodnoty závislé na druhu kandid pro druhy nejčastěji vyvolávající klinické infekce. Tyto hraniční hodnoty jsou uvedeny níže:

Antimykotikum	Hraniční hodnoty závislé na druhu kandid ($S \leq R >$) mg/l					Hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé ^A $S \leq R >$
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = citlivé, R = rezistentní

^A = hraniční hodnoty na druhu kandid nezávislé byly určeny hlavně na základě dat PK/PD a jsou nezávislé na distribuci MIC jednotlivých druhů. Tyto jsou určeny pouze pro druhy, které nemají určeny konkrétní hraniční hodnoty MIC.

-- = testování citlivosti se nedoporučuje, neboť druh neodpovídá na léčbu tímto antimykotikem.

IE = není jednoznačně určeno, zda druh bude dobře odpovídat na léčbu tímto antimykotikem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti flukonazolu jsou obdobné při intravenózním i perorálním podání.

Absorpce

Perorálně podaný flukonazol se dobře vstřebává a plasmatické hladiny (a systémová biologická dostupnost) dosahují více jak 90 % hladin po intravenózní aplikaci. Současné podání s jídlem perorální absorpci neovlivní. Po podání na lačno se vrchol plasmatické koncentrace objeví za 30 až 90 minut. Plasmatické koncentrace jsou úměrné podané dávce. 90% hladiny v ustáleném stavu je dosaženo za 4-5 dnů po opakovaném podání jedné denní dávky. Podání iniciální dávky (první den léčby) ve výši dvojnásobku obvyklé denní dávky umožní dosáhnout devadesátiprocentní hladiny rovnovážného stavu již do druhého dne léčby.

Distribuce

Distribuční objem léku se blíží celkovému objemu tělesné vody. Vazba na bílkoviny plasmy je nízká (11-12 %).

Flukonazol dobře proniká do všech tělesných tekutin. Ve slinách a sputu jsou koncentrace flukonazolu obdobné plasmatickým, v mozkomíšním moku dosahují u pacientů s mykotickou meningitidou přibližně 80% plasmatické hladiny.

Vysokých koncentrací v kůži, vyšších než v séru, dosahuje flukonazol ve stratum corneum, epidermis a dermis a ve vylučovaném potu. Akumuluje se ve stratum corneum. Při jedné denní dávce 50 mg byla koncentrace flukonazolu po 12 dnech 73 µg/g tkáně a 7 dní od ukončení léčby byla koncentrace stále ještě 5,8 µg/g tkáně. Při dávce 150 mg jednou týdně byla sedmý den koncentrace flukonazolu ve stratum corneum 23,4 µg/g tkáně a sedm dní po druhé dávce 7,1 µg/g tkáně.

Koncentrace flukonazolu v nehtech po čtyřech měsících užívání dávky 150 mg 1x týdně byla 4,05 µg/g ve zdravých nehtech a 1,8 µg/g v postižených nehtech. Hladina flukonazolu byla v nehtech měřitelná ještě 6 měsíců po ukončení léčby.

Biotransformace

Flukonazol je metabolizován pouze v malé míře. U radioaktivně značené dávky, je pouze 11 % vyloučeno ve změněné formě moči. Flukonazol je selektivní inhibitor isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 (viz bod 4.5). Flukonazol je rovněž inhibitor isoenzymu CYP2C19.

Eliminace

Plasmatický poločas eliminace je přibližně 30 hodin. Nejvýznamnější exkreční cestou jsou ledviny; asi 80 % podané dávky se vylučuje do moči v nezměněné podobě. Clearance flukonazolu je přímo úměrná clearance kreatininu. Cirkulující metabolity nebyly prokázány.

Dlouhý poločas eliminace z plasmy umožňuje léčbu jedinou dávkou používanou u vaginální kandidózy při dávkování jednou denně a jednou týdně u jiných indikací.

Zvláštní populace

Farmakokinetika u poruchy funkce ledvin

U pacientů se závažnou renální nedostatečností, (GFR < 20 ml/min) je biologický poločas zvýšen z 30 na 98 hodin. Z tohoto důvodu je potřeba snížit dávku. Flukonazol je odstraněn hemodialýzou a v menší míře peritoneální dialýzou. Po 3 hodinové hemodialýze je z krve odstraněno asi 50% flukonazolu.

Pediatrická populace

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 1 studie nelze interpretovat vzhledem ke změnám v podávané formě přípravku během studie. Dodatečná data byla dostupná ze studie ze součtu.

Po podání 2 - 8 mg/kg flukonazolu dětem ve věku od 9 měsíců do 15 let byla zjištěna AUC asi 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ na jednotkovou dávku 1 mg/kg. Průměrný poločas plasmatické eliminace flukonazolu se pohyboval v rozmezí 15 a 18 hodin a distribuční objem byl přibližně 880 ml/kg po opakovaných dávkách. Vyšší poločas plasmatické eliminace flukonazolu přibližně 24 hodin byl zjištěn po jednotlivé dávce. To je srovnatelné s poločasem plasmatické eliminace flukonazolu po jednorázovém i.v. podání 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 dětí v průměru narozených ve 28. týdnu těhotenství byl průměrný věk při první dávce 24 hodin (rozmezí 9-36 hodin) a průměrná porodní tělesná hmotnost byla 900 g (rozmezí 750-1100 g). Sedm pacientů dokončilo protokol. Bylo podáno maximálně pět intravenózních infuzí v dávce 6 mg/kg každých 72 hodin. Průměrný poločas (v hodinách) byl 74 (rozmezí 44-185) v den 1 a 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 pacientů

Byla prováděna farmakokinetická studie s 22 dobrovolníky ve věku 65 let a více, kteří užívali jednorázovou perorální dávku 50 mg flukonazolu. Deset z těchto pacientů souběžně užívalo diuretika. C_{max} byla 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a byla dosažena 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 konečný poločas eliminace byl 46,2 hodin. Hodnoty těchto farmakokinetických parametrů jsou vyšší než analogické hodnoty udávané u zdravých dobrovolníků - mladých mužů. Souběžné podávání diuretik neovlivnilo významně AUC nebo C_{max} . U starších pacientů byla navíc clearance kreatininu (74 ml/min), procento látky odstraněné v nezměněné podobě močí (0-24 hodin, 22 %) a odhady renální clearance flukonazolu (0,124 ml/min/kg) všeobecně nižší ve srovnání s mladšími dobrovolníky. Proto se zdá, že změny v dispozici flukonazolu u starších pacientů souvisejí se sníženými renálními funkčními charakteristikami této skupiny pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Karcinogeneze

U myši a potkanů léčených perorálně po dobu 24 měsíců dávkami 2,5; 5 nebo 10 mg/kg/den (přibližně 2-7x vyššími dávkami, než jsou doporučené pro člověka) nebyl prokázán karcinogenní potenciál flukonazolu. U samic potkanů léčených dávkami 5 a 10 mg/kg/den byla zaznamenána zvýšená incidence hepatocelulárního adenomu.

Mutageneze

Flukonazol, po metabolické aktivaci nebo bez ní, byl v testech mutagenity s použitím 4 kmenů bakterie *Salmonella typhimurium* a buňkami myšičího lymfomu L5178Y negativní. Cytogenetické studie *in vivo*

(buňky kostní dřeně myši, po perorálním podání flukonazolu) a *in vitro* (lidské lymfocyty exponované flukonazolu v dávce 1000 mikrogramů/ml) neprokázaly žádné chromozomální mutace.

Reprodukční toxicita

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

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

Při perorálních dávkách 20 mg/kg se mírně opožďoval začátek porodu a při intravenózních dávkách od 20 mg/kg do 40 mg/kg byly u několika samic pozorovány funkční poruchy děložních kontrakcí a prodloužení porodu. Porodní poruchy způsobily mírný nárůst počtu mrtvě narozených mláďat a snížení míry přežití novorozených mláďat při těchto dávkách. Ovlivnění porodu potkanů souvisí s druhově specifickým snížením estrogenů jako následku vysokých dávek flukonazolu. Obdobné hormonální změny u žen užívajících flukonazol nebyly pozorovány (viz bod 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, mastek, kukuřičný škrob, laktosa, indigokarmín, želatina, povidon 40, oxid titaničitý (E171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr, krabička.

Velikost balení:

1, 2 nebo 4 tvrdé tobolky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21,
1103 Budapešť,
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

26/364/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 06. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 5. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 10. 2017