

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mycosyst, 50 mg, kapsułki  
Mycosyst, 100 mg, kapsułki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Mycosyst, 50 mg

Każda kapsułka zawiera 50 mg flukonazolu (*Fluconazolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna (49,5 mg).

#### Mycosyst, 100 mg

Każda kapsułka zawiera 100 mg flukonazolu (*Fluconazolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna (99 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka.

#### Mycosyst, 50 mg

Żelatynowa kapsułka barwy białej, z jasnoniebieskim wieczkiem. Kapsułka jest rozmiaru nr 4.

#### Mycosyst, 100 mg

Żelatynowa kapsułka barwy białej, z turkusowym wieczkiem. Kapsułka jest rozmiaru nr 2.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Mycosyst jest wskazany w leczeniu zakażeń grzybiczych (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Mycosyst jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu:

- kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.4);
- kokcydiodomykozy (patrz punkt 4.4);
- inwazyjnych kandydoz;
- drożdżakowych zakażeń błon śluzowych, w tym: zakażenia gardła, przełyku, występowania drożdżaków w moczu oraz przewlekłego drożdżakowego zakażenia skóry i błon śluzowych;
- przewlekłego zanikowego drożdżakowego zapalenia jamy ustnej (związanego ze stosowaniem protez zębowych), jeśli higiena jamy ustnej lub leczenie miejscowe są niewystarczające;
- drożdżycy pochwy, ostrej lub nawracającej, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- drożdżakowego zapalenia żołądka, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- grzybic skóry, w tym stóp, tułowia, podudzi, łopiechu pstrego, zakażeń drożdżakowych skóry właściwej, gdy zalecane jest podjęcie leczenia ogólnoustrojowego;
- grzybicy paznokci (*onychomikoza*), gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie.

Produkt leczniczy Mycosyst jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w zapobieganiu:

- nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów;
- nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zakażonych HIV, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotów;
- w celu zmniejszenia częstości nawrotów drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w ciągu roku);
- w zapobieganiu zakażeniom drożdżakowym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią (takich jak pacjenci z nowotworami krwi, otrzymujący chemioterapię lub u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkt 5.1)).

Produkt leczniczy Mycosyst jest wskazany do stosowania u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat:

Produkt leczniczy Mycosyst stosuje się w leczeniu drożdżakowego zakażenia błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i przełyku), inwazyjnej kandydozy i kryptokokowego zapalenia opon mózgowych oraz w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością. Produkt leczniczy Mycosyst można stosować jako leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z wysokim ryzykiem nawrotów (patrz punkt 4.4).

Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu lub innych badań laboratoryjnych; jednakże po ich otrzymaniu należy odpowiednio dostosować dostępne leczenie.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciugrzybiczych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Dawkę należy dostosować do rodzaju i ciężkości zakażenia grzybiczego.

Jeżeli w danym zakażeniu konieczne jest stosowanie dawek wielokrotnych, leczenie należy kontynuować do chwili ustąpienia objawów klinicznych i mikrobiologicznych zakażenia. Niedostatecznie długi okres leczenia może być przyczyną nawrotu czynnego zakażenia.

### Dorośli

| Wskazania                |                                                                                                                                       | Dawkowanie                                                                                | Czas trwania leczenia                                                                                           |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kryptokokoza</b>      | - Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych                                                                                    | Dawka nasycająca: 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: od 200 mg do 400 mg raz na dobę. | Zwykle co najmniej od 6 do 8 tygodni. W zakażeniach zagrażających życiu dawkę dobową można zwiększyć do 800 mg. |
|                          | - Leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów | 200 mg raz na dobę.                                                                       | Nieograniczony czas stosowania w dawce dobowej 200 mg.                                                          |
| <b>Kokcydioidomykoza</b> |                                                                                                                                       | Od 200 mg do 400 mg raz na dobę.                                                          | Od 11 do 24 miesięcy lub dłużej, w zależności od pacjenta. W niektórych zakażeniach, a zwłaszcza                |

|                                                                                                                |                                               |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                |                                               |                                                                                                        | w zapaleniu opon mózgowych, można rozważyć zastosowanie dawki 800 mg na dobę.                                                                                                                              |
| <b>Kandydozy inwazyjne</b>                                                                                     |                                               | Dawka nasycająca: 800 mg pierwszej doby. Następna dawka: 400 mg raz na dobę.                           | Na ogół czas leczenia zakażenia drożdżakowego krwi wynosi 2 tygodnie po pierwszym negatywnym wyniku posiewu krwi oraz ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych charakterystycznych dla kandydemii. |
| <b>Leczenie kandydozy błon śluzowych</b>                                                                       | - Kandydoza jamy ustnej i gardła              | Dawka nasycająca: od 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: od 100 mg do 200 mg raz na dobę. | Od 7 do 21 dni (do czasu ustąpienia kandydozy jamy ustnej i gardła). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                            |
|                                                                                                                | - Kandydoza przełyku                          | Dawka nasycająca: od 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: od 100 mg do 200 mg raz na dobę. | Od 14 do 30 dni (do czasu ustąpienia kandydozy przełyku). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                                       |
|                                                                                                                | - Występowanie drożdżaków w moczu             | Od 200 mg do 400 mg raz na dobę.                                                                       | Od 7 do 21 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                                                                                 |
|                                                                                                                | - Przewlekła zanikowa kandydoza               | 50 mg raz na dobę.                                                                                     | 14 dni.                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                | - Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych | Od 50 mg do 100 mg raz na dobę.                                                                        | Do 28 dni. Dłuższe okresy stosowania, zależnie od ciężkości zakażenia lub współistniejącego osłabienia czynności układu immunologicznego oraz zakażenia.                                                   |
| <b>Zapobieganie nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej u pacjentów zarażonych HIV, u których jest</b> | - Kandydoza jamy ustnej i gardła              | Od 100 mg do 200 mg raz na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień.                                          | Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                                                                                    |

|                                                                                         |                                                                                        |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>zwiększone ryzyko nawrotów</b>                                                       | - Kandydoza przełyku                                                                   | Od 100 mg do 200 mg raz na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień.                                                      | Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Kandydoza narządów płciowych</b>                                                     | - Ostra drożdżycza pochwy<br>- Drożdżakowe zapalenie żołądki                           | 150 mg                                                                                                             | Pojedyncza dawka.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                         | - Leczenie i zapobieganie nawrotom drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w roku)      | 150 mg co trzeci dzień, w sumie 3 dawki (doba 1., 4. i 7.), a następnie dawka podtrzymująca 150 mg raz na tydzień. | Dawka podtrzymująca: 6 miesięcy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Grzybice skóry</b>                                                                   | - Grzybica stóp<br>- Grzybica tułowia<br>- Grzybica podudzi<br>- Zakażenia drożdżakowe | 150 mg raz na tydzień lub 50 mg raz na dobę.                                                                       | Od 2 do 4 tygodni; grzybica stóp może wymagać leczenia do 6 tygodni.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                         | - Łupież pstry                                                                         | Od 300 mg do 400 mg raz na tydzień.                                                                                | Od 1 do 3 tygodni.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                         |                                                                                        | 50 mg raz na dobę.                                                                                                 | Od 2 do 4 tygodni.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                         | - Grzybica paznokci (onychomikoza)                                                     | 150 mg raz na tydzień.                                                                                             | Leczenie należy kontynuować aż do zastąpienia zakażonego paznokcia (wyrośnięcia niezakażonego paznokcia). Czas potrzebny do odrostu nowego paznokcia dłoni i stopy wynosi odpowiednio od 3 do 6 miesięcy oraz od 6 do 12 miesięcy. Szybkość odrostu może jednak znacząco różnić się u poszczególnych osób oraz zależeć od wieku. Po wyleczeniu długotrwałego i przewlekłego zakażenia paznokcie czasami pozostają zniekształcone. |
| <b>Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią</b> |                                                                                        | Od 200 mg do 400 mg raz na dobę.                                                                                   | Leczenie należy rozpocząć kilka dni przed spodziewanym początkiem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po jej ustąpieniu, kiedy liczba neutrofili zwiększy się powyżej 1000 komórek na mm <sup>3</sup> .                                                                                                                                                                                                                         |

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dawkowanie należy dostosować w zależności od czynności nerek (patrz „Zaburzenia czynności nerek”).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Mycosyst jest wydalany głównie z moczem w postaci niezmienionej substancji czynnej. Jeśli stosuje się pojedynczą dawkę, nie jest konieczna zmiana dawkowania.

U pacjentów (w tym u dzieci i młodzieży) z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących wielokrotne dawki flukonazolu, na początku należy podać od 50 do 400 mg, bazując na zalecanej dla danego wskazania dawce dobowej. Po podaniu dawki nasycającej, dawkę dobową (zgodnie ze wskazaniem) należy ustalić na podstawie poniższej tabeli.

| Klirens kreatyniny (mL/min) | Procent dawki zalecanej     |
|-----------------------------|-----------------------------|
| >50                         | 100%                        |
| ≤50 (bez hemodializ)        | 50%                         |
| Hemodializy                 | 100% po każdej hemodializie |

Pacjentom hemodializowanym należy po każdej hemodializie podawać 100% zalecanej dawki. W dniach, w których nie wykonuje się dializy, należy podawać dawkę zmniejszoną odpowiednio do klirensu kreatyniny.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dane dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, dlatego flukonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 400 mg.

Podobnie jak w zakażeniach u pacjentów dorosłych, czas leczenia zależy od klinicznej oraz mikologicznej odpowiedzi pacjenta. Produkt leczniczy Mycosyst podaje się w pojedynczych dawkach dobowych.

Dawkowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek - patrz „Zaburzenia czynności nerek”. Nie przebadano farmakokinetyki flukonazolu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (dawkowanie u noworodków (od 0 do 27 dni), u których często czynność nerek nie jest w pełni rozwinięta - patrz poniżej).

#### *Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)*

W zależności od masy ciała oraz dojrzałości, lekarz powinien ocenić, które dawkowanie (dla dorosłych czy dla dzieci) jest najbardziej odpowiednie. Dane kliniczne wskazują, że klirens flukonazolu u dzieci jest większy niż u dorosłych. Dawki 100, 200 i 400 mg u dorosłych odpowiadają dawkom 3, 6 i 12 mg/kg mc. u dzieci, umożliwiającym uzyskanie porównywalnego stopnia narażenia.

Nie określono profilu bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności flukonazolu w leczeniu kandydozy narządów płciowych u dzieci i młodzieży. Aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w innych wskazaniach opisano w punkcie 4.8. Jeżeli konieczne jest leczenie kandydozy narządów płciowych u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), należy zastosować takie samo dawkowanie jak u dorosłych.

#### *Niemowlęta, małe dzieci i dzieci (w wieku od 28 dni do 11 lat)*

| Wskazanie                               | Dawkowanie                                                             | Zalecenia                                                                                               |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Kandydoza błon śluzowych              | Dawka początkowa: 6 mg/kg mc. Następna dawka: 3 mg/kg mc. raz na dobę. | Dawkę początkową można stosować w pierwszym dniu leczenia w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi. |
| - Kandydozy inwazyjne<br>- Kryptokokowe | Dawka: od 6 do 12 mg/kg mc. raz na dobę                                | W zależności od ciężkości choroby.                                                                      |

|                                                                                                                                 |                                         |                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| zapalenie opon mózgowych                                                                                                        |                                         |                                                                                        |
| - Leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z dużym ryzykiem nawrotu | Dawka: 6 mg/kg mc. raz na dobę          | W zależności od ciężkości choroby.                                                     |
| - Zapobieganie zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością                                                       | Dawka: od 3 do 12 mg/kg mc. raz na dobę | W zależności od stopnia oraz czasu trwania neutropenii (patrz Dawkowanie u dorosłych). |

*Noworodki (w wieku od 0 do 27 dni)*

Noworodki wolniej wydają flukonazol. Istnieją nieliczne dane farmakokinetyczne potwierdzające sposób stosowania u noworodków (patrz punkt 5.2).

| Grupa wiekowa               | Dawkowanie                                                                                      | Zalecenia                                                                                  |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Noworodki (od 0 do 14 dni)  | Taką samą dawkę w mg/kg mc. jak u niemowląt małych dzieci i dzieci należy podawać co 72 godziny | Nie należy przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 12 mg/kg mc., podawanej co 72 godziny. |
| Noworodki (od 15 do 27 dni) | Taką samą dawkę w mg/kg mc. jak u niemowląt małych dzieci i dzieci należy podawać co 48 godzin. | Nie należy przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 12 mg/kg mc., podawanej co 48 godzin.  |

#### Sposób podawania

Flukonazol można podawać w postaci doustnej lub dożylniej; droga podania zależy od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zmiany drogi podania z dożylniej na doustną i odwrotnie, nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Lekarz powinien przepisać produkt o najbardziej odpowiedniej postaci farmaceutycznej i mocy w zależności od wieku i masy ciała pacjenta oraz zalecanej dawki.

Kapsułki należy połykać w całości, niezależnie od przyjmowanych posiłków.

Kapsułka nie jest odpowiednia do stosowania u niemowląt i małych dzieci. Płynne preparaty doustne flukonazolu są bardziej odpowiednie dla tej populacji. Lek Mycosyst nie jest dostępny w postaci płynnej. U niemowląt i małych dzieci powinien być zastosowany alternatywny produkt zawierający tę samą substancję czynną (flukonazol).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, pokrewne związki azolowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Z badania dotyczącego interakcji po podaniu wielokrotnym wynika, że przeciwwskazane jest podawanie terfenadyny pacjentom otrzymującym flukonazol w dawkach wielokrotnych, wynoszących 400 mg/dobę lub więcej.

Stosowanie innych produktów leczniczych, które wydłużają odstę QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (CYP) 3A4, takich jak: cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna oraz erytromycyna, jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Grzybica owłosionej skóry głowy

Badano stosowanie fluokonazolu w leczeniu grzybicy owłosionej skóry głowy u dzieci. Nie wykazano wyższej skuteczności niż gryzeofulwiny, a ogólny odsetek wyzdrowień był mniejszy niż 20%. Dlatego produktu leczniczego Mycosyst nie należy stosować w grzybicy owłosionej skóry głowy.

##### Kandydoza

Badania wykazały zwiększoną częstość zakażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Candida* inne niż *C. albicans*. Szczepy te są często z natury odporne (np. *C. krusei* i *C. auris*) lub wykazują zmniejszoną wrażliwość (*C. glabrata*) na flukonazol. W takich zakażeniach może być konieczne zastosowanie innego leczenia przeciwgrzybiczego, jeśli wcześniejsze leczenie było nieskuteczne. Dlatego zaleca się, aby lekarze przepisujący produkty lecznicze brali pod uwagę częstość występowania oporności na flukonazol u różnych gatunków *Candida*.

##### Kryptokokoza

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu kryptokokozy o innych lokalizacjach (np. kryptokokoza płuc lub skóry) są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

##### Głębokie grzybice endemiczne

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu innych postaci grzybicy endemicznej, takich jak parakocydiodomykoza, sporotrychoza limfatyczno-skórna i histoplazmoza są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

##### Nerki

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

##### Niewydolność kory nadnerczy

Ketokonazol jest znany jako czynnik powodujący niewydolność kory nadnerczy, co można obserwować, choć w rzadkich przypadkach, także w odniesieniu do flukonazolu.

Niewydolność kory nadnerczy związaną z jednoczesnym leczeniem prednizonem opisano w punkcie 4.5 „Wpływ flukonazolu na inne produkty lecznicze”.

##### Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Mycosyst u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie flukonazolu wiązało się rzadko z ciężkim toksycznym uszkodzeniem wątroby, w tym ze skutkiem śmiertelnym, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi. W przypadkach hepatotoksycznego działania flukonazolu nie obserwowano jednoznacznego związku z całkowitą dawką dobową leku, długością terapii oraz z pcią ani wiekiem pacjentów. Działanie hepatotoksyczne flukonazolu zwykle ustępowało po zaprzestaniu terapii.

Jeśli w trakcie leczenia flukonazolem wystąpią zaburzenia wyników badań czynności wątroby, należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpi cięższe uszkodzenie tego narządu. Należy poinformować pacjenta, jakie mogą wystąpić objawy świadczące o silnym działaniu na wątrobę (znaczna astenia, jadłowstręt, przedłużające się nudności, wymioty i żółtaczka). Stosowanie flukonazolu należy niezwłocznie przerwać, a pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

##### Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, było związane z wydłużeniem odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym. Flukonazol powoduje wydłużenie odstępu QT poprzez zahamowanie prostowniczego prądu kanału potasowego ( $I_{Kr}$ ). Wydłużenie odstępu QT spowodowane przez inne produkty lecznicze (takie jak amiodaron) może nasilić się przez zahamowanie aktywności cytochromu P40 (CYP) 3A4. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących

flukonazol bardzo rzadko notowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. Dotyczyło to ciężko chorych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka, takimi jak: choroby mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne przyjmowanie leków, które mogły powodować zaburzenia rytmu serca. Pacjenci z hipokaliemią oraz zaawansowaną niewydolnością serca są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia zagrażających życiu arytmii komorowych oraz *torsades de pointes*.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Mycosyst u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych wydłużających odstęp QT oraz metabolizowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### Halofantryna

Wykazano, że halofantryna stosowana w zalecanej dawce terapeutycznej wydłuża odstęp QT oraz jest substratem dla CYP3A4. Dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania flukonazolu i halofantryny (patrz punkt 4.5).

#### Reakcje skórne

Podczas leczenia flukonazolem u pacjentów rzadko występowały złuszczone reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella). Notowano przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Pacjenci z AIDS są bardziej skłonni do ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych. Jeśli u pacjenta leczonego z powodu powierzchownej grzybicy wystąpi wysypka, którą uważa się za spowodowaną przez flukonazol, należy przerwać dalsze stosowanie produktu leczniczego. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjentów leczonych z powodu inwazyjnych i (lub) układowych zakażeń grzybiczych, pacjentów należy uważnie obserwować oraz odstawić leczenie flukonazolem w razie wystąpienia *zmian pęcherzowych* lub *rumienia wielopostaciowego*.

#### Nadwrażliwość

Rzadko opisywano przypadki wystąpienia anafilaksji (patrz punkt 4.3).

#### Cytochrom P450

Flukonazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4. Flukonazol jest również silnym inhibitorem CYP2C19. Należy kontrolować pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Mycosyst i jednocześnie leczonych produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, które są metabolizowane z udziałem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

#### Terfenadyna

Należy dokładnie kontrolować jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę z terfenadyną (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy Mycosyst 50 mg zawiera 49,5 mg laktozy w kapsułce. Produkt leczniczy Mycosyst 100 mg zawiera 99 mg laktozy w kapsułce. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne stosowanie niżej wymienionych produktów leczniczych jest przeciwwskazane

#### Cyzapryd

Zgłaszano przypadki incydentów kardiologicznych, w tym *torsades de pointes*, u pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i cyzapryd. W kontrolowanym badaniu wykazano, że jednoczesne podawanie 200 mg flukonazolu raz na dobę i 20 mg cyzaprydu cztery razy na dobę powodowało istotne zwiększenie stężenia cyzaprydu w osoczu oraz wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne leczenie flukonazolem i cyzaprydem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Terfenadyna



W związku z występowaniem ciężkich zaburzeń rytmu, zależnych od wydłużenia odstępu QTc, u pacjentów przyjmujących azole przeciwgrzybicze w połączeniu z terfenadyną, przeprowadzono w tym zakresie badania interakcji. W jednym badaniu nie wykazano wpływu dawki 200 mg/dobę flukonazolu na wydłużenie odstępu QTc. W innym badaniu z dawkami flukonazolu 400 mg i 800 mg/dobę wykazano, że flukonazol, w dawce 400 mg/dobę i większej, znacząco zwiększał stężenia w osoczu przyjmowanej jednocześnie terfenadyny.

Przeciwwskazane jest stosowanie flukonazolu podawanego w dawkach 400 mg lub większych z terfenadyną (patrz punkt 4.3).

Należy dokładnie kontrolować jednoczesne podawanie flukonazolu w dawkach mniejszych niż 400 mg/dobę z terfenadyną.

#### Astemizol

Jednoczesne stosowanie flukonazolu z astemizolem może zmniejszać klirens astemizolu. Powstałe w ten sposób zwiększone stężenie astemizolu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i w rzadkich przypadkach do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i astemizolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Pimozyd

Jednoczesne stosowanie flukonazolu z pimozydem może hamować metabolizm pimozydu, chociaż nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *in vivo* tego działania. Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz w rzadkich przypadkach do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Chinidyna

Jednoczesne stosowanie flukonazolu z chinidyną może hamować metabolizm chinidyny, chociaż nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *in vivo* tego działania. Stosowanie chinidyny było związane z wydłużeniem odstępu QT oraz w rzadkich przypadkach z wystąpieniem zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie flukonazolu i chinidyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Erytromycyna

Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny może zwiększać ryzyko kardiotoksyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*) i w rezultacie nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Jednoczesne stosowanie niżej wymienionych produktów leczniczych nie jest zalecane

##### Halofantryna

Flukonazol może zwiększać stężenie halofantryny w osoczu z powodu hamującego działania na CYP3A4. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i halofantryny może zwiększać ryzyko kardiotoksyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*) oraz w rezultacie nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Należy unikać stosowania tego skojarzenia (patrz punkt 4.4).

#### Jednoczesne stosowanie, przy którym należy zachować ostrożność

##### Amiodaron

Jednoczesne podawanie flukonazolu i amiodaronu może nasilać wydłużenie odstępu QT. Dlatego niezbędne jest zachowanie ostrożności w sytuacji, gdy jednoczesne podanie flukonazolu i amiodaronu jest konieczne, szczególnie w przypadku dużej dawki flukonazolu (800 mg).

#### Jednoczesne stosowanie niżej wymienionych produktów leczniczych wiąże się z koniecznością zachowania środków ostrożności oraz modyfikacji dawki

#### Wpływ innych produktów leczniczych na flukonazol

##### Ryfampicyna

Jednoczesne stosowanie flukonazolu i ryfampicyny powodowało zmniejszenie AUC flukonazolu o 25% i skrócenie okresu półtrwania flukonazolu o 20%. Należy rozważyć możliwość zwiększenia dawki flukonazolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie ryfampicynę.

Badania interakcji wykazały, że podczas doustnego stosowania flukonazolu z pokarmem, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas solny w żołądku lub po napromieniowaniu całego ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego, nie występuje istotne klinicznie zaburzenie wchłaniania flukonazolu.

#### Hydrochlorotiazyd

W badaniu interakcji farmakokinetycznych, jednoczesne podawanie dawek wielokrotnych hydrochlorotiazydu zdrowym ochotnikom otrzymującym flukonazol związane było ze zwiększeniem stężenia flukonazolu w osoczu o 40%. Działanie o takim nasileniu nie wymaga zmiany schematu dawkowania flukonazolu u pacjentów stosujących leki moczopędne.

#### Wpływ flukonazolu na inne produkty lecznicze

Flukonazol jest umiarkowanym inhibitorem izoenzymu 2C9 i 3A4 cytochromu P450 (CYP). Flukonazol jest również silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Oprócz zaobserwowanych i (lub) udokumentowanych interakcji wymienionych poniżej, istnieje ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu innych substancji metabolizowanych przez CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, stosowanych w skojarzeniu z flukonazolem. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania takich leków i dokładnie kontrolować pacjentów. Hamowanie aktywności enzymów przez flukonazol utrzymuje się przez 4-5 dni po odstawieniu leczenia flukonazolem, ze względu na jego długi okres półtrwania (patrz punkt 4.3).

#### Abrocetynyb

Flukonazol (inhibitor CYP2C19, 2C9, 3A4) zwiększał ekspozycję na cząsteczkę aktywną abrocetynybu o 155%. W przypadku jednoczesnego stosowania z flukonazolem należy dostosować dawkę abrocetynybu zgodnie z zaleceniami dla pacjenta dotyczącymi dawkowania abrocetynybu.

#### Alfentanyl

W trakcie jednoczesnego stosowania u zdrowych ochotników flukonazolu (400 mg) oraz alfentanylu podawanego dożylnie (20 µg/kg mc.), AUC<sub>10</sub> alfentanylu zwiększało się 2-krotnie, prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Konieczna może być modyfikacja dawki alfentanylu.

#### Amitryptylina, nortryptylina

Flukonazol nasila działanie amitryptyliny i nortryptyliny. Stężenie 5-nortryptyliny i (lub) S-amitryptyliny można oznaczyć na początku leczenia skojarzonego, a następnie po tygodniu. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkowanie amitryptyliny i nortryptyliny.

#### Amfoterycyna B

Jednoczesne podawanie flukonazolu i amfoterycyny B zakażonym myszom z prawidłową i osłabioną czynnością układu odpornościowego wykazało następujące wyniki: niewielkie addycyjne działanie przeciwgrzybicze w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *C. albicans*, brak interakcji w przypadku zakażenia wewnątrzczaszkowego przez *Cryptococcus neoformans* oraz antagonizm obu produktów leczniczych w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *Aspergillus fumigatus*. Kliniczne znaczenie wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznane.

#### Leki przeciwzakrzepowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, podobnie jak w przypadku innych azoli przeciwgrzybiczych, opisywano występowanie krwawień (siniaki, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz i smoliste stolce) wraz z wydłużeniem się czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących flukonazol jednocześnie z warfaryną. W czasie jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy wydłużył się 2-krotnie, prawdopodobnie z uwagi na hamowanie metabolizmu warfaryny przez CYP2C9. U pacjentów przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny lub indanediolu i flukonazol należy uważnie kontrolować czas protrombinowy. Może być konieczne zmodyfikowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.

### Benzodiazepiny (krótko działające), np. midazolam, triazolam

Po podaniu doustnym midazolamu, flukonazol znacząco zwiększał stężenie midazolamu oraz nasilał wpływ leku na czynności psychomotoryczne. Jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg oraz midazolamu podawanego doustnie w dawce 7,5 mg zwiększało AUC midazolamu oraz wydłużało okres półtrwania odpowiednio 3,7- i 2,2-krotnie. Flukonazol w dawce 200 mg na dobę stosowany jednocześnie z 0,25 mg podawanego doustnie triazolamu zwiększał odpowiednio AUC triazolamu oraz wydłużał okres półtrwania odpowiednio 4,4- oraz 2,3-krotnie. Podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i triazolamu obserwowano nasilone oraz przedłużone działanie triazolamu. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie benzodiazepin u pacjentów leczonych flukonazolem, należy rozważyć zmniejszenie dawek benzodiazepin oraz we właściwy sposób kontrolować stan pacjentów.

### Karbamazepina

Flukonazol hamuje metabolizm karbamazepiny, a ponadto obserwowano zwiększenie stężenia karbamazepiny w surowicy o 30%. Istnieje ryzyko rozwoju toksyczności karbamazepiny. Może być konieczne dostosowanie dawkowania karbamazepiny w zależności od wyników pomiaru stężenia i (lub) od działania leku.

### Antagoniści wapnia

Niektóre leki z grupy antagonistów wapnia (nifedypina, izradypina, amlodypina, werapamil i felodypina), są metabolizowane przez CYP3A4. Flukonazol może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na działanie antagonistów wapnia. Zaleca się częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych.

### Celekoksyb

Podczas jednoczesnego leczenia flukonazolem (200 mg na dobę) i celekoksybem (200 mg)  $C_{max}$  i AUC celekoksybu zwiększały się odpowiednio o 68% i 134%. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem konieczne może być zmniejszenie dawki celekoksybu o połowę.

### Cyklofosfamid

Jednoczesne leczenie cyklofosfamidem i flukonazolem powoduje zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Leczenie skojarzone tego typu może być stosowane, lecz należy mieć szczególnie na uwadze ryzyko zwiększania się stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy.

### Fentanyl

Zanotowano jeden przypadek śmiertelny, prawdopodobnie w wyniku interakcji fentanylu z flukonazolem. Ponadto wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol znacząco opóźnia eliminację fentanylu. Zwiększone stężenie fentanylu może prowadzić do wystąpienia depresji oddechowej. Należy ściśle kontrolować pacjenta ze względu na ryzyko związane z wystąpieniem depresji oddechowej. Może być konieczna zmiana dawkowania fentanylu.

### Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się (zależnie od dawki) podczas jednoczesnego podawania flukonazolu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA metabolizowanymi z udziałem CYP3A4, takimi jak atorwastatyna i symwastatyna, lub z udziałem CYP2C9, takimi jak fluwastatyna (zmniejszony metabolizm wątrobowy statyn). Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy miopatii i rabdomiolizy oraz kontrolować aktywność kinazy kreatynowej. Jeśli znacznie zwiększy się aktywność kinazy kreatynowej lub rozpozna się lub podejrzewa miopatię lub rabdomiolizę, należy przerwać stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Może być konieczne stosowanie mniejszych dawek inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi przepisywania statyn.

### Ibrutynib

Umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak flukonazol, zwiększają stężenie ibrutynibu w osoczu i mogą zwiększać ryzyko toksyczności. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania flukonazolu i ibrutynibu, należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) na czas stosowania inhibitora i zapewnić ścisłą obserwację kliniczną.

#### Iwakaftor (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z tej samej grupy terapeutycznej)

Jednoczesne stosowanie z iwakaftorem, aktywatorem kanału CFTR (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), zwiększało 3-krotnie ekspozycję na iwakaftor oraz 1,9-krotnie na hydroksymetyloiwakaftor (M1). Konieczne jest zmniejszenie dawki iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu), zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi przepisywania iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu).

#### Olaparyb

Umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak flukonazol, zwiększają stężenie olaparybu w osoczu; jednoczesne stosowanie z olaparybem nie jest zalecane. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych, należy zmniejszyć dawkę olaparybu do 200 mg dwa razy na dobę.

#### Produkty immunosupresyjne (np. cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus)

##### Cyklosporyna

Flukonazol znacząco zwiększa stężenie i AUC cyklosporyny. W czasie jednoczesnego leczenia flukonazolem w dawce 200 mg na dobę oraz cyklosporyną (2,7 mg/kg mc./dobę) obserwowano 1,8-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. Można stosować tego typu leczenie skojarzone zmniejszając dawkę cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

##### Ewerolimus

Flukonazol może powodować zwiększenie stężenia ewerolimusu w osoczu poprzez zahamowanie CYP3A4, jednak nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *in vivo*.

##### Syrolimus

Flukonazol zwiększa stężenie syrolimusu w osoczu, przypuszczalnie w wyniku hamowania jego metabolizmu z udziałem CYP3A4 i P-glikoproteiny. Leki te można stosować w skojarzeniu, jeśli dostosuje się dawkę syrolimusu w zależności od wartości stężenia i (lub) działania leku.

##### Takrolimus

Flukonazol może nawet 5-krotnie zwiększać stężenie w surowicy takrolimusu podawanego doustnie, z powodu hamowania jego metabolizmu przez CYP3A4 w jelitach. Nie zaobserwowano znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych po dożylnym podaniu takrolimusu. Zwiększanie się stężenia takrolimusu wiązało się z nefrotoksycznością. Dawkę doustnie podawanego takrolimusu należy zmniejszyć w zależności od jego stężenia.

##### Losartan

Flukonazol hamuje metabolizm losartanu do czynnego metabolitu (E-31 74), który głównie warunkuje antagonizm w stosunku do receptora angiotensyny II, występujący podczas leczenia losartanem. U pacjentów należy stale kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

##### Lurazydon

Umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak flukonazol, mogą zwiększać stężenie lurazydonu w osoczu. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zmniejszyć dawkę lurazydonu zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi przepisywania lurazydonu.

##### Metadon

Flukonazol może zwiększać stężenie metadonu w surowicy. Konieczna może być modyfikacja dawki metadonu.

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Podczas jednoczesnego podawania flurbiprofenu i flukonazolu wartości  $C_{max}$  i AUC flurbiprofenu były większe odpowiednio o 23% i 81% niż podczas podawania wyłącznie flurbiprofenu. Analogicznie, podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i mieszaniny racemicznej ibuprofenu (400 mg) wartości  $C_{max}$  i AUC farmakologicznie czynnego izomeru [S-(+)-ibuprofen] były większe odpowiednio o 15% i 82% niż podczas podawania wyłącznie mieszaniny racemicznej ibuprofenu.

Chociaż nie ma specyficznych badań, stwierdzono, że flukonazol może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, metabolizowane z udziałem CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zaleca się często kontrolować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane lub objawy toksyczności NLPZ. Konieczne może być dostosowanie dawki leków z grupy NLPZ.

#### Fenytoina

Flukonazol hamuje metabolizm wątrobowy fenytoiny. Jednoczesne, wielokrotne stosowanie 200 mg flukonazolu i 250 mg fenytoiny podawanej dożylnie, powoduje zwiększenie AUC<sub>24</sub> fenytoiny o odpowiednio 75% oraz C<sub>min</sub> o 128%. Podczas leczenia skojarzonego należy monitorować stężenie fenytoiny w surowicy, w celu uniknięcia jej toksycznego działania.

#### Prednizon

Zaobserwowano pojedynczy przypadek leczonego prednizonem pacjenta z przeszczepem wątroby, u którego wystąpiła ostra niewydolność kory nadnerczy po zaprzestaniu trzymiesięcznego leczenia flukonazolem. Odstawienie flukonazolu przypuszczalnie spowodowało nasilenie aktywności CYP3A4, co doprowadziło do zwiększonego metabolizmu prednizonu. U pacjentów długotrwale leczonych flukonazolem należy dokładnie kontrolować, czy po odstawieniu flukonazolu nie występują objawy niewydolności kory nadnerczy.

#### Ryfabutyna

Flukonazol zwiększa stężenie ryfabutyny w surowicy, prowadząc do zwiększenia AUC ryfabutyny nawet o 80%. Zaobserwowano występowanie zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów jednocześnie otrzymujących ryfabutynę i flukonazol. Podczas leczenia skojarzonego należy brać pod uwagę wystąpienie objawów toksyczności ryfabutyny.

#### Sakwinawir

Flukonazol zwiększa AUC i C<sub>max</sub> sakwinawiru odpowiednio o około 50% i 55% w wyniku hamowania metabolizmu wątrobowego sakwinawiru przez CYP3A4 oraz hamowania P-glikoproteiny. Interakcje z sakwinawirem/rytonawirem nie były badane i mogą być bardziej nasilone. Konieczne może być dostosowanie dawki sakwinawiru.

#### Pochodne sulfonilomocznika

U zdrowych ochotników wykazano, że flukonazol wydłuża okresy półtrwania w surowicy jednocześnie podawanych doustnych pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.

#### Teofilina

W kontrolowanym placebo badaniu interakcji, przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni powodowało zmniejszenie średniego klirensu osoczowego teofiliny o 18%. Pacjentów, którzy otrzymują duże dawki teofiliny lub u których z różnych powodów występuje zwiększone ryzyko toksyczności teofiliny, należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności teofiliny. Jeśli wystąpią takie objawy, leczenie należy odpowiednio zmodyfikować.

#### Tofacytynib

Ekspozycja na tofacytynib jest zwiększona, gdy tofacytynib jest podawany jednocześnie z produktami leczniczymi, które powodują zarówno umiarkowane hamowanie CYP3A4, jak i silne hamowanie CYP2C19 (np. flukonazol). Dlatego też zaleca się zmniejszenie dawki tofacytynibu do 5 mg raz na dobę, jeśli jest stosowany w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi.

#### Tolwaptan

W przypadku jednoczesnego stosowania tolwaptanu, substratu CYP3A4, z flukonazolem, umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, ekspozycja na tolwaptan jest istotnie zwiększona (200% AUC; 80% C<sub>max</sub>), co wiąże się z ryzykiem znacznego zwiększenia wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie znacznej diurezy, odwodnienia i ostrej niewydolności nerek. W przypadku jednoczesnego stosowania, dawka tolwaptanu powinna zostać zmniejszona zgodnie z zaleceniami zawartymi w informacjach dotyczących tolwaptanu, a

pacjent powinien być często monitorowany pod kątem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tolwaptanu.

#### Alkaloidy barwinka

Mimo braku badań, flukonazol może zwiększać w osoczu stężenia alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) i prowadzić do neurotoksyczności, prawdopodobnie w wyniku hamującego działania na CYP3A4.

#### Witamina A

Donoszono o pojedynczym przypadku, w którym u jednego pacjenta otrzymującego leczenie złożone kwasem all-trans-retinowym (kwasowa postać witaminy A) i flukonazolem, wystąpiły działania niepożądane dotyczące OUN, w postaci guzów rzekomych mózgu, które ustępowały po odstawieniu flukonazolu. Powyższe skojarzenie leków może być stosowane, jednak należy brać pod uwagę możliwość występowania działań niepożądanych dotyczących OUN.

#### Worykonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

Jednoczesne podawanie doustnie worykonazolu (400 mg co 12 godzin przez 1 dobę, następnie 200 mg co 12 godzin przez 2,5 doby) oraz flukonazolu (400 mg w pierwszym dniu, następnie 200 mg co 24 godziny przez 4 doby) u 8 zdrowych mężczyzn powodowało wzrost  $C_{max}$  oraz AUC worykonazolu o średnio 57% (90% CI: 20%, 107%) oraz 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono dawki i częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, umożliwiających zmniejszenie powyższego działania. Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany kolejno po flukonazolu.

#### Zydowudyna

Flukonazol zwiększa  $C_{max}$  i AUC zydowudyny odpowiednio o 84% i 74%, z powodu zmniejszonego o około 45% klirensu zydowudyny podawanej doustnie. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem, okres półtrwania zydowudyny również wydłużał się o około 128%. Należy obserwować pacjentów stosujących oba leki jednocześnie w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z podawaniem zydowudyny. Można rozważyć możliwość zmniejszenia dawki zydowudyny.

#### Azytromycyna

W otwartym, randomizowanym, potrójnie skrzyżowanym badaniu z udziałem 18 zdrowych ochotników, oceniano wpływ azytromycyny, podanej doustnie w pojedynczej dawce 1200 mg, na farmakokinetykę pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu, a także wpływ flukonazolu na farmakokinetykę azytromycyny. Nie zaobserwowano istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy flukonazolem i azytromycyną.

#### Doustne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne dotyczące stosowania wielokrotnych dawek flukonazolu jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Po zastosowaniu flukonazolu w dawce 50 mg nie obserwowano wpływu na stężenie żadnego z hormonów, jednak dawka 200 mg na dobę zwiększała AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Tak więc stosowanie wielokrotnych dawek flukonazolu w tych dawkach wydaje się nie mieć wpływu na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentkę o zagrożeniu dla płodu.

Po podaniu pojedynczej dawki, a przed zajściem w ciążę, zaleca się co najmniej tygodniowy (odpowiadający 5-6 okresom półtrwania) okres wypłukiwania leku (patrz punkt 5.2.).

Podczas dłuższej terapii u kobiet w wieku rozrodczym można rozważyć stosowanie antykoncepcji w okresie leczenia i przez tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.

#### Ciąża

Badania obserwacyjne świadczą o zwiększonym ryzyku poronienia samoistnego w pierwszym i (lub) drugim trymestrze ciąży u kobiet leczonych flukonazolem w porównaniu z kobietami niestosującymi takiego leczenia lub stosującymi w tym samym okresie leki azolowe miejscowo.

Dane pochodzące od kilku tysięcy ciężarnych kobiet, którym w pierwszym trymestrze ciąży podawano flukonazol w łącznej dawce  $\leq 150$  mg, nie wskazują na zwiększenie ogólnego ryzyka wad rozwojowych u płodu. W jednym zakrojonym na szeroką skalę, obserwacyjnym badaniu kohortowym narażenie na flukonazol podawany doustnie w pierwszym trymestrze wiązało się z niewielkim zwiększeniem ryzyka wad rozwojowych układu mięśniowo-szkieletowego, co odpowiadało około 1 dodatkowemu przypadkowi na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi  $\leq 450$  mg w porównaniu z kobietami leczonymi azolami stosowanymi miejscowo oraz około 4 dodatkowym przypadkom na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi powyżej 450 mg. Skorygowane ryzyko względne wyniosło 1,29 (95% CI: od 1,05 do 1,58) dla flukonazolu podawanego doustnie w dawce 150 mg i 1,98 (95% CI: od 1,23 do 3,17) dla dawek flukonazolu przekraczających 450 mg.

Dostępne badania epidemiologiczne dotyczące malformacji serca związanych ze stosowaniem flukonazolu w okresie ciąży, dostarczają niejednoznacznych wyników. Metaanaliza pięciu badań obserwacyjnych obejmujących kilka tysięcy kobiet w ciąży narażonych na działanie flukonazolu w pierwszym trymestrze wskazuje jednak na 1,8 do 2-krotnego zwiększenie ryzyka malformacji serca w porównaniu z niestosowaniem flukonazolu i (lub) miejscowym stosowaniem leków azolowych.

W opisach przypadków podawano schemat wad wrodzonych u niemowląt, których matki otrzymywały w ciąży - w ramach leczenia kokcydioidomykozy - flukonazol w dużych dawkach (400-800 mg na dobę) przez co najmniej 3 miesiące. Wady wrodzone zaobserwowane u tych niemowląt obejmują krótkogłowie, dysplazję uszu, duże ciemniaczko przednie, wygięcie kości udowej oraz zrost ramienno-promieniowy. Związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem flukonazolu a występowaniem wad wrodzonych jest niepewny.

Flukonazolu w standardowych dawkach i w ramach krótkiego leczenia nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Flukonazolu, w dużych dawkach, zwłaszcza w długich schematach leczenia, nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu.

#### Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka kobiet karmiących piersią, osiągając stężenia podobne do tych osiąganych w surowicy (patrz punkt 5.2). Karmienie piersią można kontynuować po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 150 mg flukonazolu. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu dawek wielokrotnych flukonazolu lub po zastosowaniu dużej dawki.

Należy rozważyć korzyści rozwojowe i zdrowotne związane z karmieniem piersią, a także kliniczne zapotrzebowanie kobiety karmiącej piersią na flukonazol i wszelkie działania niepożądane, które mogą wystąpić u dziecka karmionego piersią przez kobietę przyjmującą Mycosyst lub związane z jej chorobą podstawową.

#### Płodność

Flukonazol nie miał wpływu na płodność szczurów płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu flukonazolu na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania produktu leczniczego Mycosyst (patrz punkt 4.8) i doradzić, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn, jeśli wystąpi u niego którykolwiek z tych objawów.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) są ból głowy, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie we krwi aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej we krwi oraz wysypka.

U pacjentów leczonych flukonazolem notowano przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania flukonazolu obserwowano i zgłaszano przedstawione niżej działania niepożądane z następującą częstotliwością: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów             | Często                                                                                                                                                                                                                   | Niezbyt często                                                                                               | Rzadko                                                                                                                                                                     | Częstość nieznana |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>   |                                                                                                                                                                                                                          | niedokrwistość                                                                                               | agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia                                                                                                                   |                   |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>   |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                              | anafilaksja                                                                                                                                                                |                   |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>  |                                                                                                                                                                                                                          | zmniejszenie łaknienia                                                                                       | hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia                                                                                                                   |                   |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                |                                                                                                                                                                                                                          | senność, bezsenność                                                                                          |                                                                                                                                                                            |                   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>          | ból głowy                                                                                                                                                                                                                | drgawki, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia smaku                                                         | drżenie                                                                                                                                                                    |                   |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>           |                                                                                                                                                                                                                          | zawroty głowy pochodzenia obwodowego                                                                         |                                                                                                                                                                            |                   |
| <b>Zaburzenia serca</b>                     |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                              | zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)                                                           |                   |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>           | ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności                                                                                                                                                                                 | zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej                                                      |                                                                                                                                                                            |                   |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (patrz punkt 4.4), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (patrz punkt 4.4) | cholestaza (patrz punkt 4.4), żółtaczka (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.4) | niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), martwica komórek wątrobowych (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4), uszkodzenie komórek wątroby (patrz punkt 4.4) |                   |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b> | wysypka (patrz punkt 4.4)                                                                                                                                                                                                | wysypka polekowa* (patrz                                                                                     | toksyczna nekroliza naskórka (zespół                                                                                                                                       | reakcja polekowa  |



|                                                                       |  |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       |  | punkt 4.4),<br>pokrzywka (patrz<br>punkt 4.4), świąd,<br>zwiększona<br>potliwość | Lyella) (patrz punkt<br>4.4), zespół Stevensa-<br>Johnsona (patrz punkt<br>4.4), ostra uogólniona<br>osutka krostowa (patrz<br>punkt 4.4),<br>złuszczające zapalenie<br>skóry, obrzęk<br>naczynioruchowy,<br>obrzęk twarzy,<br>łysienie | z eozynofilią<br>i objawami<br>układowymi<br>(DRESS,<br>ang. drug<br>reaction with<br>eosinophilia<br>and systemic<br>symptoms) |
| <b>Zaburzenia<br/>mięśniowo-<br/>szkieletowe i tkanki<br/>łącznej</b> |  | ból mięśni                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia ogólne<br/>i stany w miejscu<br/>podania</b>            |  | zmęczenie, złe<br>samopoczucie,<br>astenia, gorączka                             |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                 |

\* w tym wysypka polekowa o stałej lokalizacji

#### Dzieci i młodzież

Profil i częstość występowania działań niepożądanych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych odnotowanych podczas badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, z wyjątkiem stosowania w leczeniu kandydozy narządów płciowych, są porównywalne do obserwowanych u dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działania Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49-21-301

Fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu, w których zgłaszano jednocześnie halucynacje i zachowania paranoidealne.

W przypadku przedawkowania leczenie objawowe może być odpowiednie (leczenie podtrzymujące czynności życiowe, płukanie żołądka, jeśli konieczne).

Flukonazol jest w większości wydalany z moczem; wymuszona diureza zwiększa prawdopodobnie stopień eliminacji leku. Trzygodzinny zabieg hemodializy zmniejsza stężenie leku w osoczu o około 50%.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, Pochodne tiazolu,

### Mechanizm działania

Flukonazol jest związkiem z grupy przeciwgrzybiczych triazoli. Jego działanie polega głównie na zahamowaniu zależnej od cytochromu P-450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu, stanowiącego istotne ogniwo biosyntezy ergosterolu grzyba. Nagromadzenie 14-alfa-metylosteroli koreluje z następującą potem w błonie komórkowej grzybów utratą ergosterolu i może warunkować działanie przeciwgrzybicze flukonazolu. Wykazano, że flukonazol jest znacznie bardziej wybiórczy względem cytochromów P450 w komórkach grzybów niż cytochromów P450 w układach enzymatycznych komórek ssaków.

Flukonazol w dawce 50 mg na dobę, podawany przez okres do 28 dni, nie miał wpływu na stężenia testosteronu w osoczu u mężczyzn ani steroidów u kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol w dawce od 200 do 400 mg na dobę nie ma klinicznie istotnego wpływu na stężenie endogennych steroidów ani na odpowiedź hormonalną po stymulacji ACTH u zdrowych ochotników płci męskiej. Badania interakcji z fenazonem wskazują, że podanie dawki pojedynczej lub wielokrotnych dawek 50 mg flukonazolu nie wpływa na jego metabolizm.

### Wrażliwość *in vitro*

*In vitro* flukonazol wykazuje działanie przeciwgrzybicze na powszechne klinicznie szczepy *Candida* (w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* wykazuje zmniejszoną wrażliwość na flukonazol, podczas gdy *C. krusei* i *C. auris* są odporne na flukonazol. Wartości MIC oraz wartość epidemiologicznego punktu odcięcia (ang. epidemiological cut-off value, ECOFF) flukonazolu dla szczepów *C. guilliermondii* są wyższe niż dla szczepów *C. albicans*.

Flukonazol działa również przeciwgrzybiczo *in vitro* na *Cryptococcus neoformans* i *Cryptococcus gattii*, a także na endemiczne pleśni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W badaniach na zwierzętach wykazano korelację pomiędzy wartością MIC (minimalnym stężeniem hamującym) a skutecznością przeciwko grzybicom wywołanym w warunkach eksperymentalnych przez *Candida spp.* W badaniach klinicznych wykazywano zależność liniową wynoszącą prawie 1:1 pomiędzy AUC a dawką flukonazolu. Istnieje również bezpośrednia, nieokreślona zależność pomiędzy AUC a dawką oraz korzystną odpowiedzią kliniczną w kandydozie jamy ustnej oraz, do pewnego stopnia, w kandydemii. Podobnie wyzdrowienie jest mniej prawdopodobne w przypadku zakażeń wywołanych przez szczepy o dużym MIC flukonazolu.

### Mechanizmy oporności

*Candida spp.* wykształcił szereg mechanizmów oporności na azole przeciwgrzybicze. Szczepy grzybów, które wykształciły jeden lub więcej z tych mechanizmów oporności, charakteryzują się dużym minimalnym stężeniem hamującym (MIC) flukonazolu, co ma niekorzystny wpływ na skuteczność *in vivo* oraz skuteczność kliniczną.

U zazwyczaj wrażliwych gatunków z rodzaju *Candida* najczęściej spotykany mechanizm rozwoju oporności dotyczy enzymów docelowych dla azoli, które są odpowiedzialne za biosyntezę ergosterolu. Oporność może być spowodowana mutacją, zwiększonym wytwarzaniem enzymu, mechanizmami aktywnego usuwania leków z komórki (ang. drug efflux) lub rozwojem szlaków kompensacyjnych.

Notowano przypadki nadkażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Candida* inne niż *C. albicans*, które często wykazują naturalną zmniejszoną wrażliwość (*C. glabrata*) lub oporność na flukonazol (np. *C. krusei*, *C. auris*). W takich zakażeniach może być konieczne zastosowanie alternatywnej metody leczenia przeciwgrzybiczego.

Mechanizmy oporności nie zostały w pełni poznane u niektórych z natury opornych (*C. krusei*) lub od niedawna pojawiających się (*C. auris*) gatunków z rodzaju *Candida*.

### Stężenia graniczne według EUCAST

Na podstawie danych pochodzących z analizy danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD), wrażliwości *in vitro* oraz danych dotyczących klinicznej odpowiedzi, EUCAST - AFST (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) określił stężenia graniczne flukonazolu dla gatunków *Candida* [EUCAST Fluconazole rationale document (2020)-version 3; Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości — Leki przeciwgrzybicze — Tabele interpretacji wartości granicznych minimalnych stężeń hamujących (MIC) — Wersja 10.0, obowiązująca od 4 lutego 2020 r.]. Stężenia graniczne podzielono w sposób niespecyficzny dla poszczególnych szczepów, podział określono głównie na podstawie danych PK/PD oraz niezależnie od rozkładu MIC, uwzględniono również stężenia graniczne dla szczepów powodujących najczęstsze zakażenia grzybicze. Te stężenia graniczne podano w poniższej tabeli:

| Lek przeciwgrzybiczy | Stężenia graniczne związane z gatunkiem ( $S \leq /R >$ ) w mg/L |                             |                         |                       |                             |                           | Stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem <sup>A</sup> $S \leq /R >$ w 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 = Wrażliwe, R = Oporne

A = Stężenia graniczne niespecyficzne dla określonych szczepów, określone głównie na podstawie PK/PD oraz niezależne od rozkładu MIC. Stosowane są wyłącznie dla organizmów, dla których nie ustalono specyficznych stężeń granicznych MIC.

-- = Nie zaleca się przeprowadzania testów wrażliwości, ponieważ szczep nie jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

\* = Wszystkie szczepy *C. glabrata* zaliczane są do kategorii „I”. Szczepy *C. glabrata*, dla których wartości MIC są wyższe niż 16 mg/L należy interpretować jako odporne. Kategoria „wrażliwy” ( $\leq 0,001$  mg/L) ma na celu zapobiec błędnemu klasyfikowaniu szczepów „I” jako szczepów „S”. I — wrażliwy, zwiększona ekspozycja. Drobnoustrój oznaczany jest jako „wrażliwy, zwiększona ekspozycja”, kiedy istnieje wysokie prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego ponieważ ekspozycja na dany lek jest zwiększona, poprzez dostosowanie schematu dawkowania lub zwiększenia jego stężenia w miejscu zakażenia

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu są podobne po podaniu dożylnym i doustnym.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenia w osoczu (i ogólna biodostępność) wynoszą ponad 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Jednoczesne spożycie pokarmu nie ma wpływu na wchłanianie leku podawanego doustnie. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu na czczo występuje pomiędzy 0,5 a 1,5 godziny od przyjęcia dawki leku. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki leku. Po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej, stężenie odpowiadające 90% stężenia stanu stacjonarnego osiągnięte jest po 4-5 dniach. Podanie dawki nasycającej (w ciągu 1 doby), stanowiącej podwójną dawkę dobową, umożliwia osiągnięcie 90% stężenia w osoczu drugiego dnia.

### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji leku jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami jest małe (11-12%).

Flukonazol dobrze przenika do wszystkich płynów organizmu. Stężenia flukonazolu w ślinie i w płwocinie są podobne do stężeń w osoczu. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, stężenia flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym sięgają 80% stężenia w osoczu.

Duże stężenia flukonazolu w skórze, przekraczające stężenia w surowicy, są osiągnięte w warstwie rogowej, naskórku i skórze właściwej oraz gruczołach potowych. Flukonazol kumuluje się w warstwie rogowej. Podczas stosowania dawki 50 mg jeden raz na dobę, stężenia flukonazolu po 12 dniach wynosiły 73 µg/g,

natomiast 7 dni po odstawieniu produktu 5,8 µg/g. Podczas stosowania dawki 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej 7. dnia wynosiło 23,4 µg/g, natomiast w 7 dni po drugiej dawce leku wynosiło nadal 7,1 µg/g.

Stężenia flukonazolu w paznokciach po 4 miesiącach podawania dawki 150 mg raz na tydzień wynosiły 4,05 µg/g w zdrowych i 1,8 µg/g w chorych paznokciach; flukonazol można było wykryć w próbkach paznokci jeszcze po 6 miesiącach od zakończenia terapii.

#### Metabolizm

Flukonazol jest metabolizowany jedynie w niewielkim stopniu. Po podaniu dawki znakowanej radioaktywnie substancji wykazano, że jedynie 11% flukonazolu wydalane jest z moczem w postaci zmienionej. Flukonazol jest umiarkowanym inhibitorem izozymów CYP2C9 oraz CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Flukonazol jest również silnym inhibitorem izozymu CYP2C19.

#### Eliminacja

Okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza wynosi około 30 godzin. Główną drogą eliminacji jest wydalanie przez nerki, około 80% przyjętej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Nie ma dowodów na występowanie metabolitów we krwi krążącej.

Długi okres półtrwania leku w fazie eliminacji z osocza uzasadnia stosowanie pojedynczej dawki w kandydozie pochwy, podawanie jednej dawki leku na dobę oraz jeden raz na tydzień w innych wskazaniach.

#### Farmakokinetyka w przypadku zaburzeń czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 20 mL/min) okres półtrwania wydłużał się z 30 do 98 godzin. Konsekwentnie konieczne jest zmniejszenie dawki. Flukonazol jest usuwany za pomocą hemodializy oraz w mniejszym stopniu podczas dializy otrzewnowej. W trakcie trzygodzinnej sesji hemodializy około 50% flukonazolu ulega usunięciu z krwi.

#### Farmakokinetyka podczas karmienia piersią

Badanie farmakokinetyczne przeprowadzone na dziesięciu kobietach karmiących piersią, które tymczasowo lub trwale zaprzęstały karmienia, umożliwiło ocenę stężenia flukonazolu w osoczu i mleku ludzkim przez 48 godzin po podaniu pojedynczej dawki 150 mg flukonazolu. Flukonazol był wykrywany w mleku z piersi przy średnim stężeniu około 98% w osoczu kobiety karmiącej piersią. Średnie maksymalne stężenie w mleku z piersi wynosiło 2,61 mg/L po upływie 5,2 godziny po podaniu. Szacowana dzienna dawka flukonazolu otrzymywana przez niemowlęta pochodząca z mleka ludzkiego (przy założeniu średniego spożycia mleka 150 mL/kg mc./dobę) na podstawie średniego maksymalnego stężenia w mleku wynosi 0,39 mg/kg mc./dobę, co stanowi około 40% zalecanej dawki dla noworodka (<2 tygodnie) lub 13% zalecanej dawki dla niemowląt stosowanej w kandydozie błony śluzowej.

#### Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży

Dane farmakokinetyczne uzyskano z 5 badań, w których uczestniczyło 113 dzieci: 2 badania z pojedynczą dawką, 2 badania z dawkami wielokrotnymi oraz jedno badanie dotyczące wcześniaków. Dane z jednego z prowadzonych badań nie były interpretowane z powodu zmiany postaci leku w trakcie tego badania. Dodatkowe dane uzyskano z badania obejmującego pacjentów, u których lek stosowano ze względów humanitarnych (ang. compassionate use study).

Po podaniu flukonazolu w dawce 2-8 mg/kg mc. u dzieci w wieku od 9 miesięcy do 15 lat obserwowano AUC około 38 µg·h/mL, podczas podawania w dawkach jednostkowych 1 mg/kg mc. Średni okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza mieścił się w granicach od 15 do 18 godzin, a objętość dystrybucji po wielokrotnym podawaniu wynosiła w przybliżeniu 880 mL/kg mc. Dłuższy okres półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji, wynoszący około 24 godzin, obserwowano po podaniu pojedynczej dawki. Porównywalne wartości okresu półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki 3 mg/kg mc. iv. obserwowano u dzieci w wieku od 11 dni do 11 miesięcy. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 mL/kg mc.

Doświadczenie dotyczące stosowania flukonazolu u noworodków ogranicza się do badań farmakokinetycznych u wcześniaków. Średni wiek pacjentów (12 wcześniaków urodzonych średnio po ok. 28 tygodniach ciąży) w chwili podania pierwszej dawki wynosił 24 godziny (zakres 9-36 godzin), a średnia urodzeniowa masa ciała - 0,9 kg (zakres 0,75-1,1 kg). Badanie ukończyło siedmiu pacjentów; maksymalna łączna dawka flukonazolu obejmowała pięć infuzji dożylnych po 6 mg/kg mc., podawanych co 72 godziny. Średni okres półtrwania wynosił 74 godziny (zakres 44-185) w dniu 1. i z czasem zmniejszał się do 53 godzin (zakres 30-131) w dniu 7. i 47 godzin (zakres 27-68) w dniu 13. Pole pod krzywą wynosiło 271 µg·h/mL (zakres 173-385) w dniu 1., zwiększało się średnio do 490 µg·h/mL (zakres 292-734) w dniu 7. i zmniejszało ponownie do 360 µg·h/mL (zakres 167-566) w dniu 13. Objętość dystrybucji wynosiła 1183 mL/kg (zakres 1070-1470) w dniu 1. i z czasem zwiększała się średnio do 1184 mL/kg (zakres 510-2130) w dniu 7. i do 1328 mL/kg (zakres 1040-1680) w dniu 13.

#### Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 22 osób w wieku 65 lat i starszych, otrzymujących pojedynczą dawkę 50 mg flukonazolu doustnie. Dziesięciu z tych pacjentów otrzymywało jednocześnie leki moczopędne. Stężenie  $C_{max}$  wyniosło 1,54 µg/mL po upływie 1,3 godziny od podania dawki. Średnia wartość AUC wynosiła 76,4±20,3 µg·h/mL, a średni okres półtrwania 46,2 godziny. Te parametry farmakokinetyczne są większe od analogicznych wartości u młodych ochotników płci męskiej. Jednoczesne podawanie diuretyków nie zmieniało istotnie wartości AUC ani  $C_{max}$ . Dodatkowo u osób w podeszłym wieku obserwowano mniejsze niż u młodych wartości klirensu kreatyniny (74 mL/min), odsetka leku wydalanego wraz z moczem w postaci niezmienionej (0-24 h, 22%) oraz klirensu flukonazolu (0,124 mL/min/kg mc.). Tak więc zmiany farmakokinetyki flukonazolu u osób w podeszłym wieku wynikają prawdopodobnie z osłabionej czynności nerek, charakterystycznej dla tej grupy pacjentów.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Wpływ zaobserwowany w trakcie badań nieklinicznych ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego, ponieważ wystąpił po dawkach, po których narażenie jest znacząco wyższe niż występujące u ludzi.

#### Rakotwórczość

Flukonazol nie wykazywał potencjału rakotwórczego u myszy i szczurów, które otrzymywały przez okres 24 miesięcy doustne dawki 2,5, 5 lub 10 mg/kg mc./dobę (około 2-7-krotnie więcej niż dawka zalecana u ludzi). U samców szczurów otrzymujących 5 lub 10 mg/kg mc./dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych.

#### Mutagenność

Flukonazol dał negatywny wynik w badaniach mutagenności, z metaboliczną aktywacją lub bez, na 4 szczepach *Salmonella typhimurium* oraz w teście na komórkach chłoniaka myszy L5178Y. Nie wykazano wpływu na mutacje chromosomowe w badaniach cytogenetycznych *in vivo* (komórki szpiku myszy, po doustnym podawaniu flukonazolu) oraz *in vitro* (ludzkie limfocyty po ekspozycji na flukonazol w stężeniu 1000 µg/mL).

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Flukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano dobowe doustne dawki 5, 10 lub 20 mg/kg mc. lub pozajelitowo dawki 5, 25 lub 75 mg/kg mc.

Nie stwierdzono działania na płód po zastosowaniu w dawce 5 lub 10 mg/kg mc.; w przypadku dawek 25 oraz 50 mg/kg mc. i większych stwierdzono więcej rodzajów zmian anatomicznych u płodów (dodatkowe żebra, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego) oraz opóźnienie kostnienia. Po zastosowaniu dawek w zakresie od 80 mg/kg mc. do 320 mg/kg mc. zwiększyła się śmiertelność zarodków szczurzych, zaś wady płodu obejmowały falistość żeber, rozszczep podniebienia i nieprawidłowe kostnienie twarzoczaszki.

Rozpoczęcie porodu było nieco opóźnione po doustnym zastosowaniu doustnej dawki 20 mg/kg mc., zaś u niektórych matek po zastosowaniu dożylnym dawki 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. stwierdzono przedłużony poród. Zaburzenia porodu, występujące po podaniu dawek w tym zakresie, powodowały niewielkie zwiększenie liczby płodów martwych oraz zmniejszenie przeżywalności noworodków. Ten

wpływ na poród jest zgodny z zależnymi od gatunku właściwościami zmniejszania stężenia estrogenów przez duże dawki flukonazolu. Takich zmian hormonalnych nie stwierdzano u kobiet leczonych flukonazolem (patrz punkt 5.1).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza bezwodna  
Skrobia kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Talk  
Powidon (K30)

#### Kapsułka

Indygotyna (E 132)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelatyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Mycosyst, 50 mg

Blistry Aluminium/PVC zawierające 7 kapsułek. W tekturowym pudełku znajduje się 1 blister.

#### Mycosyst, 100 mg

Blistry Aluminium/PVC zawierające 7 kapsułek. W tekturowym pudełku znajduje się 1 blister (7 kapsułek) lub 4 blistry (28 kapsułek).

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.  
ul. ks. J. Poniatowskiego 5  
05-825 Grodzisk Mazowiecki

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mycosyst, 50 mg

Pozwolenie Nr 9805

Mycosyst, 100 mg

Pozwolenie Nr 9806

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Mycosyst, 50 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 lutego 2003 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 maja 2014 r.

Mycosyst, 100 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lutego 2003 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 maja 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**