

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fluconazole Medochemie, 50 mg kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Fluconazole Medochemie 50 mg kõvakapsel sisaldab 50 mg flukonasooli.

INN. *Fluconazolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks Fluconazole Medochemie 50 mg kõvakapsel sisaldab 48 mg laktoosmonohüdraati ja 0,000893 mg karmoisiini

Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

50mg: sinise ja valgega kõva želatiinkapsel suukaudseks manustamiseks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Flukonasool on näidustatud täiskasvanutel järgmistel juhtudel:

- Krüptokokkmeningiit (vt lõik 4.4).
- Koktsidioidmükoos (vt lõik 4.4).
- Invasiivne kandidiaas.
- Limaskestade kandidiaas, sh orofarüngaalne ja ösofageaalne kandidiaas, kandiduuria ja krooniline mukokutaanne kandidiaas.
- Krooniline suuõõne atroofiline kandidiaas (hambaproteesidest põhjustatud suuhaavandid) juhul, kui ei piisa hambahügieenist ja lokaalsest ravist.
- Äge või korduv vaginaalkandidiaas, kui lokaalne ravi ei ole sobiv.
- Eesnaha kandidiaatiline põletik (balaniit), kui lokaalne ravi ei ole sobiv.
- Dermatomükoos, sh *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* ja naha seeninfektsioonid, kui lokaalne ravi ei ole sobiv.
- *Tinea unguinum* (onühhomükoos), kui muud ained ei ole sobivad.

Flukonasoolon näidustatud täiskasvanutel järgmiseks profülaktikaks:

- Krüptokokkmeningiidi retsidiiv patsientidel, kellel on kõrge risk taastekkeks.
- Orofarüngaalse või ösofageaalse kandidiaasi retsidiiv patsientidel, kes on nakatunud HI viirusega ja kellel on kõrge risk taastekkeks.
- Vaginaalse kandidiaasi retsidiivi juhtumite (4 või rohkem episoodi aastas) vähendamine.
- Kandidiaaside profülaktika pikaajalise neutropeeniaga patsientidel (nagu kemoterapiat saavad hematoloogiliste kasvajatega patsiendid või patsiendid, kellele on siiratud vereloome tüvirakke (vt lõik 5.1)).

Flukonasool on näidustatud ajaliste vastsündinutele, imikutele, väikelastele, lastele ja noorukitele vanuses 0...17 aastat:

- Limaskestade kandidiaasi (orofarüngealsed, ösofageaalsed) raviks.
- Invasiivse kandidiaasi raviks.
- Krüptokokkmeningiidi raviks.
- Kandidiaaside profülaktikaks immuunosupresseeritud patsientidel.

Flukonasooli võib kasutada säilitusraviks, et hoida ära krüptokokkmeningiidi retsidiveerumist lastel, kellel on kõrge risk taastekkeks (vt lõik 4.4).

Ravi võib alustada enne külvide ja teiste laboratoorsete analüüside tulemuste teadasaamist. Kui analüüside vastused on käes, tuleb seenevastast ravi nende järgi kohandada.

Seenevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

Flukonasooli annuse määramisel tuleb lähtuda seeninfektsiooni iseloomust ja raskusastmest. Selliste infektsioonide korral, mis vajavad mitmekordset manustamist, peab ravi jätkuma niikaua, kuni kliinilised näitajad või laboratoorsete testide tulemused näitavad aktiivse seeninfektsiooni taandumist. Ravi liiga lühike kestus võib põhjustada infektsiooni taastekkimist.

### Täiskasvanud

Näidustused		Annustamine	Ravi kestus
<b>Krüptokokoos</b>	Krüptokokkmeningiidi ravi.	Algannus: 400 mg esimesel päeval. Järgnev annus: 200...400 mg ööpäevas.	Tavaliselt vähemalt 6...8 nädalat. Eluohtlike infektsioonide puhul võib ööpäevast annust suurendada 800 mg-ni.
	Säilitusravi krüptokokkmeningiidi retsidiivi vältimiseks patsientidel, kellel on kõrge risk taastekkeks.	200 mg ööpäevas	Määramata aja jooksul annuses 200 mg ööpäevas.
<b>Koktsidioidmükoos</b>		200...400 mg	11...24 kuud või kauem, sõltuvalt patsiendist. Mõnede infektsioonide puhul võib kaaluda 800 mg ööpäevase annuse kasutamist, eriti meningeaalsete haiguste korral.
<b>Invasiivne kandidiaas</b>		Algannus: 800 mg esimesel päeval. Järgnev annus: 400 mg ööpäevas.	Üldiselt on kandideemia korral soovitatav ravi kestus 2 nädalat pärast esimest negatiivset verekülvi ning kandideemia omaste nähtude ja sümptomite taandumist.
<b>Limaskestade kandidiaasi ravi</b>	Orofarüngeaalne kandidiaas	Algannus: 200...400 mg esimesel päeval. Järgnev annus: 100...200 mg ööpäevas.	7...21 päeva (kuni orofarüngeaalne kandidiaas on taandunud). Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi

			kesta kauem.
	Ösofageaalne kandidiaas	Algannus: 200...400 mg esimesel päeval. Järgnev annus: 100...200 mg ööpäevas.	14...30 päeva (kuni ösofageaalne kandidiaas on taandunud). Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	Kandiduuria	200...400 mg ööpäevas.	7...21 päeva. Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	Krooniline atroofiline kandidiaas	50 mg ööpäevas.	14 päeva
	Krooniline mukokutaanne kandidiaas	50...100 mg ööpäevas.	Kuni 28 päeva. Ravikuurid võivad olla pikemad sõltuvalt nii infektsiooni raskusastmest kui ka kaasuvast immuunsüsteemi häirest ja infektsioonist.
<b>Limaskestade kandidiaasi retsidiivi vältimine HIViga patsientidel, kellel on kõrge risk taastekkeks</b>	Orofarüngeaalne kandidiaas	100...200 mg ööpäevas või 200 mg 3 korda nädalas.	Kroonilise immuunsüsteemi pärssumisega patsientidel määramata aeg.
	Ösofageaalne kandidiaas	100...200 mg ööpäevas või 200 mg 3 korda nädalas	Kroonilise immuunsüsteemi pärssumisega patsientidel määramata aeg.
<b>Suguelundite kandidiaas</b>	Äge vaginaalne kandidiaas Eesnaha kandidiaatiline põletik (balaniit)	150 mg	Ühekordne annus
	Vaginaalse kandidiaasi retsidiivi (4 või rohkem episoodi aastas) ravi ja vältimine	150 mg iga kolme päeva järel, kokku 3 annust (päevadel 1, 4 ja 7), millele järgneb säilitusannus 150 mg üks kord nädalas.	Säilitusannus: 6 kuud.
<b>Dermatomükoos</b>	<i>Tinea pedis</i> , <i>Tinea corporis</i> , <i>Tinea cruris</i> , <i>Candida</i> infektsioonid	150 mg üks kord nädalas või 50 mg üks kord ööpäevas.	2... 4 nädalat, <i>Tinea pedis</i> 'e ravi võib kesta kuni 6 nädalat.
	<i>Tinea versicolor</i>	300...400 mg üks kord nädalas.	1...3 nädalat.
		50 mg üks kord ööpäevas.	2...4 nädalat.
<i>Tinea unguium</i> (onühhomükoos)	150 mg üks kord nädalas.	Ravi tuleb jätkata, kuni nakatunud küüs on asendunud (nakatumata küüs kasvab asemele).	

			Sõrme- ja varbaküünte tagasikasvamine võtab tavaliselt vastavalt 3...6 kuud ja 6...12 kuud. Samas võib kasvukiirus erinevatel inimestel varieeruda ja sõltuda ka vanusest. Pärast krooniliste infektsioonide edukat pikaajalist ravi jääb küünte kaju mõnikord moonutatuks.
<b>Kandidiaaside profülaktika pikaajalise neutropeeniaga patsientidel</b>		200...400 mg	Manustamist tuleb alustada mitu päeva enne eeldatava neutropeenia teket ja jätkata veel 7 päeva pärast neutropeenia taandumist, kui neutrofiilide arv on tõusnud üle 1000 raku mm <sup>3</sup> kohta.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Annust tuleb kohandada sõltuvalt neerufunktsioonist (vt „Neerukahjustus“).

##### *Neerukahjustus*

Ühekordse üksikannuse manustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik. Neerukahjustusega patsientidele (sh lastele), kes saavad flukonasooli korduvannuseid, manustatakse esimesel päeval 50...400 mg annus, lähtudes sellest annusest, mis on konkreetse näidustuse puhul soovitatud. Pärast esmakordset küllastusannust tuleb näidustuste alusel muuta ööpäevast annust alljärgneva tabeli järgi:

<b>Kreatiniini kliirens (ml/min)</b>	<b>Protsent soovitatavast annusest</b>
>50	100%
≤50 (ei saa dialüüsi)	50%
Regulaarsel dialüüsil	100% pärast iga dialüüsi

Regulaarsel dialüüsil patsiendid peaksid saama 100% soovitud annusest pärast dialüüsi; patsiendid, kes ei saa dialüüsi peaksid saama vähendatud annust sõltuvalt kreatiniini kliirensist.

##### *Maksakahjustus*

Andmed maksakahjustusega patsientide kohta on piiratud ja seega tuleb maksafunktsiooni häiretega patsientidel flukonasooli kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

##### Lapsed

Lastel ei tohi ületada maksimaalset annust 400 mg ööpäevas.

Nagu täiskasvanutel esinevate sarnaste infektsioonide puhul, sõltub ravi kestus kliinilisest ja mükoloogilisest vastusest. Flukonasooli manustatakse ühekordse ööpäevase annusena.

Manustamiseks neerufunktsiooni häirega lastele vt annustamisjuhiseid lõigust „Neerukahjustus“. Flukonasooli farmakokineetikat neerupuudulikkusega lastel ei ole uuritud (vastsündinute kohta, kellel sageli esineb eelkõige neeru ebaküpsust, vt allpool).

*Imikud, väikelapsed ja lapsed (vanuses 28 päeva kuni 11 aastat):*

Näidustus	Annustamine	Soovitused
Limaskestade kandidiaas	Algannus: 6 mg/kg Järgnev annus: 3 mg/kg ööpäevas	Esimesel päeval võib kasutada algannust, et saavutada tasakaalukontsentratsioon kiiremini.
Invasiivne kandidiaas Krüptokokkmeningiit	Annus: 6...12 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
Säilitusravi krüptokokkmeningiidi retsidiivi vältimiseks lastel, kellel on kõrge risk taastekkeks	Annus: 6 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
Kandidiaaside profülaktika immuunsüsteemi häiretega patsientidel	Annus: 3...12 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt indutseeritud neutropeenia ulatusest ja kestusest (vt Annustamine täiskasvanutel).

*Noorukid (12...17-aastased):*

Kehakaalu ja puberteedi arengu alusel peab ravimit määrav arst hindama, milline annustamisviis (täiskasvanute või laste oma) on kõige sobivam. Kliinilised andmed viitavad sellele, et lastel on suurem flukonasooli kliirens kui täiskasvanutel. Võrreldava süsteemse toime saavutamiseks on lastel kasutatavad annused 3, 6 ja 12 mg/kg vastavalt täiskasvanute annustele 100, 200 ja 400 mg.

Ravimi ohutust ja tõhusust laste suguelundite kandidiaasi ravis ei ole kindlaks tehtud. Hetkel teadaolevad ohutuse andmed muude näidustuste kohta lastel on toodud lõigus 4.8. Kui noorukite (vanuses 12...17 aastat) ravi on hädavajalik, siis tuleb annustamisel juhendada täiskasvanute annustest.

*Ajalised vastsündinud (0... 27 päeva):*

Vastsündinutel toimub flukonasooli eliminatsioon aeglaselt. Sellise annustamise toetamiseks ajalistel vastsündinutel on saadaval vähe farmakokineetilisi andmeid (vt lõik 5.2).

Vanuserühm	Annustamine	Soovitused
Ajalised vastsündinud (0...14 päeva)	Iga 72 tunni järel tuleb manustada samasugune annus mg/kg nagu imikutele, väikelastele ja lastele.	Ületada ei tohi maksimaalset annust 12 mg/kg iga 72 tunni järel.
Ajalised vastsündinud (15...27 päeva)	Iga 48 tunni järel tuleb manustada samasugune annus mg/kg nagu imikutele, väikelastele ja lastele.	Ületada ei tohi maksimaalset annust 12 mg/kg iga 48 tunni järel.

### Manustamisviis

Suukaudne.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt. Manustamine ei sõltu toidukordadest.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus flukonasooli, teiste sarnaste asoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Terfenadiini samaaegne manustamine flukonasooliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5). Koostoimeuuringu põhjal on 400 mg või suuremate flukonasooli ööpäevaste annuste korduvmanustamine vastunäidustatud samaaegselt terfenadiiniga. Flukonasooli ei tohi kasutada samaaegselt ka teiste teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 vahendusel, nagu tsisapriid, astemisool, pimosiid, kinidiin ja erütromütsiin (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Neerupealiste puudulikkus

Teadaolevalt põhjustab ketokonasool neerupealiste puudulikkust ja kuigi täheldatud harva, võib see toime kehtida ka flukonasooli kohta.

Neerupealiste puudulikkust on kirjeldatud samaaegselt kasutamisel prednisooniga lõigus 4.5 „Flukonasooli mõju teistele ravimitele“.

##### Kandidiaas

Uuringud on näidanud *Candida* liikidesse, välja arvatud *C. albicans*, nakatumise suurenemist. Loomupäraselt on need sageli resistentsed (nt *C. krusei* ja *C. auris*) või väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*) flukonasooli suhtes. Sellised infektsioonid võivad vajada alternatiivset seenevastast ravi pärast esialgse ravi ebaõnnestumist. Seetõttu soovitatakse ravimi väljakirjutajatel arvestada erinevate *Candida* liikide resistentsuse levimust flukonasooli suhtes.

##### Tinea capitis

Lastel on uuritud flukonasooli *Tinea capiti*'se raviks. See ei osutunud paremaks griseofulviinist ja üldine edukuse tase oli madalam kui 20%. Seetõttu ei tohiks Fluconazole Medochemie'd kasutada *Tinea capiti*'se raviks.

##### Krüptokokoos

Flukonasooli toime kohta krüptokokoosi raviks muudes piirkondades (nt kopsu- ja nahakrüptokokoos) on piiratud andmed, mistõttu on raske anda annustamise soovitusi.

##### Sügavad endeemilised mükoosid

Flukonasooli toime kohta muude endeemiliste mükooside vormide puhul, nagu parakoktsidioidmükoos, lümfokutaanne sporotrihhooos ja histoplasmoos on piiratud andmed, mistõttu on raske anda annustamise soovitusi.

##### Neerud

Flukonasooli manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.2).

##### Maks ja sapiteed

Fluconazole Medochemie manustamisel maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb olla ettevaatlik. Fluconazole Medochemie'd on seostatud raske maksatoksilisuse harvade juhtudega, millega on kaasnenud surmajuhtumeid, eeskätt patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud raskeid tervisehäireid. Flukonasooliga seotud maksatoksilisuse korral ei ole täheldatud mingit seost ööpäevase koguannuse suuruse, ravi kestuse, patsiendi soo ega vanusega. Flukonasooli maksatoksilisus on tavaliselt olnud möödud pärast ravi katkestamist.

Patsiente, kellel tekivad flukonasooliga ravi ajal kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates, tuleb jälgida seoses tõsisema maksakahjustuse arenemise ohuga.

Patsiente tuleb informeerida tõsisele maksakahjustusele viitavate sümptomite tekkest (oluline asteenia, anoreksia, püsiv iiveldus, oksendamine ja kollatõbi). Ravi flukonasooliga tuleb otsekohe katkestada ning patsient peab konsulteerima oma arstiga.

##### Kardiovaskulaarne süsteem

Mõningaid asoole, sealhulgas ka flukonasooli, on seostatud QT-intervalli pikenemisega elektrokardiogrammis. Flukonasooli turuletulekujärgsetes ohutusuuringutes on väga harva täheldatud

QT-intervalli pikenedamist ja *torsade de pointes*'i. Kõikidel juhtudel oli tegemist raskelt haigete patsientidega, kellel oli mitu kaasuvat riskifaktorit nagu struktuuraalne südamehaigus, elektrolüütide tasakaaluhäired ja samaaegne teiste ravimite kasutamine, mis võisid nimetatud nähtude tekkimist soodustada. Eelpool nimetatud proarütmiliste seisunditega patsientide puhul tuleb flukonasooli manustamisel olla ettevaatlik.

Eelpool nimetatud proarütmiliste seisunditega patsientide puhul tuleb Fluconazole Medochemie manustamisel olla ettevaatlik. Vastunäidustatud on koosmanustamine ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli ja mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 vahendusel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

#### Halofantriin

Halofantriin pikendab teadaolevalt QTc-intervalli soovituslikes terapeutilistes annustes ja on CYP3A4 substraat. Flukonasooli ja halofantriini kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Dermatoloogilised reaktsioonid

Harva on patsientidel flukonasooliga ravi ajal arenenud eksfoliatiivsed nahareaktsioonid nagu näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs. AIDSi haigetel esineb sagedamini raskeid nahareaktsioone paljudele ravimitele. Kui patsiendil, kellel ravitakse pindmist seeninfektsiooni, tekib lööve, mida võib seostada flukonasooliga, tuleb edasine ravi katkestada. Kui invasiivset/süsteemset seeninfektsiooni põdeval patsiendil areneb nahalööve, tuleb teda tähelepanelikult jälgida ning villiliste nahakahjustuste või multiformse erüteemi tekkimisel flukonasooliga ravi katkestada. Teatatud on ravimireaktsioonidest koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom).

#### Ülitundlikkus

Harva on esinenud anafülaksiat (vt lõik 4.3).

#### Tsütokroom P450

Flukonasool on tugevatoimeline CYP2C9 inhibiitor ja mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitor. Flukonasool on ka CYP2C19 inhibiitor. Jälgida tuleb Fluconazole Medochemie'd saavaid patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise toimespektriga ravimitega, mis metaboliseeruvad ensüümide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 abil (vt lõik 4.5).

#### Terfenadiin

Flukonasooli väiksemate annuste kui 400 mg ööpäevas manustamisel koos terfenadiiniga tuleb patsienti hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Fluconazole Medochemie sisaldab abiainena laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Fluconazole Medochemie 50 mg kapslid sisaldavad karmoosiini, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed**

Flukonasooli samaaegne kasutamine koos allpool toodud ravimitega on vastunäidustatud:

#### Tsisapriid

Patsientidel, kellele on samaaegselt manustatud tsisapriidi ja flukonasooli, on täheldatud kardiaalseid tüsistusi, sh *torsade de pointes*'i. Kontrolliga uuringus leiti, et flukonasooli (200 mg üks kord ööpäevas) ja tsisapriidi (20 mg neli korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel suurenes oluliselt tsisapriidisaldus plasmas ning pikenes QTc-intervall. Flukonasooli ja tsisapriidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Terfenadiin

Terfenadiini ja asoolide koosmanustamisel esines tõsiseid südame rütmihäireid lisaks QTc-intervalli piknemisele, mille uurimiseks viidi läbi koostoimeuuringud. Uuringus, milles manustati flukonasooli 200 mg ööpäevas, ei ilmnenud QTc-intervalli piknemist. Teine uuring, milles manustati 400 mg ja 800 mg flukonasooli ööpäevas, näitas, et flukonasool, manustatuna annuses 400 mg või rohkem ööpäevas, tõstab koosmanustamise korral tunduvalt terfenadiini taset plasmas. Flukonasooli kasutamine annustes 400 mg või rohkem samaaegselt terfenadiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Flukonasooli 400 mg-st väiksemate annuste ööpävasel manustamisel koos terfenadiiniga tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

#### Astemisool

Flukonasooli manustamisel samal ajal astemisooliga võib väheneda astemisooli kliirens. Sellest tulenev astemisooli plasmakontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada QT-intervalli piknemise ning harvadel juhtudel kutsuda esile *torsade de pointes*'i. Flukonasooli ja astemisooli samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Pimosiid

Kuigi *in vitro* ega *in vivo* uuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasooli ja pimosiidi samaaegsel manustamisel aeglustuda pimosiidi metabolism. Sellest tulenev pimosiidi plasmakontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada QT-intervalli piknemise ning harva kutsuda esile *torsade de pointes*'i. Flukonasooli ja pimosiidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Kinidiin

Ehkki *in vitro* ega *in vivo* uuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasooli ja kinidiini samaaegsel manustamisel aeglustuda kinidiini metabolism. Kinidiini kasutamist on seostatud QT-intervalli piknemise ja harva *torsades de pointes*'i tekkimisega. Flukonasooli ja kinidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Erütromütsiin

Flukonasooli ja erütromütsiini samaaegsel manustamisel võib suureneda kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli piknemine, *torsades de pointes*) ning selle tagajärjel tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Flukonasooli ja erütromütsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Flukonasooli samaaegne kasutamine koos allpool toodud ravimitega ei ole soovitatav:*

#### Halofantriin

Flukonasool võib suurendada halofantriini plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu. Flukonasooli ja halofantriini samaaegsel manustamisel võib suureneda kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli piknemine, *torsades de pointes*) ja selle tagajärjel tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Seda kombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.4).

#### Amiodaroon

Flukonasooli ja amiodarooni samaaegne manustamine võib pikendada QT-intervalli. Nimetatud kombinatsiooni kasutamisel tuleb seetõttu olla ettevaatlik, eriti flukonasooli suurte annuste(800 mg) korral.

*Flukonasooli samaaegsel kasutamisel koos allpool toodud ravimitega tuleb olla ettevaatlik ja vajadusel annust kohandada:*

#### Teiste ravimite mõju flukonasoolile

##### Hüdroklorotiasiid

Farmakokineetilise koostoimeuuringus, kus flukonasooli saavatele tervetele vabatahtlikele manustati hüdroklorotiasiidi korduvaid annuseid, suurenes flukonasooli plasmakontsentratsioon 40% võrra. Sellise ulatusega toime tõttu ei ole samaaegselt diureetikume saavatel isikutel flukonasooli annust tingimata vajalik muuta.



### Rifampitsiin

Flukonasooli ja rifampitsiini koosmanustamisel väheneb flukonasooli kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) 25% ja poolväärtusaeg 20%. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel tuleb suurendada flukonasooli annust.

Koostoimeuuringud on näidanud, et flukonasooli suukaudne manustamine koos toidu, tsimetidiini, antatsiididega või samaaegselt kiiritusraviga (pärast luuüdi siirdamist) ei mõjuta oluliselt flukonasooli imendumist.

### Flukonasooli mõju teistele ravimitele

Flukonasool on tsütokroom P450 (CYP) isoensüümi 2C9 tugevatoimeline inhibiitor ja CYP3A4 mõõduka tugevusega inhibiitor. Flukonasool on ka isoensüüm CYP2C19 inhibiitor. Lisaks allpool nimetatud koostoimetele võib samaaegsel manustamisel koos flukonasooliga suurenda ka teiste CYP2C9 ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioon. Seetõttu tuleb nende ravimite kasutamisel samaaegselt flukonasooliga olla ettevaatlik ja patsienti hoolikalt jälgida. Flukonasooli pika poolväärtusaja tõttu püsib ensüümide aktiivsust inhibeeriv toime veel 4...5 päeva pärast ravi lõpetamist flukonasooliga (vt lõik 4.3).

### Alfentaniil

Flukonasooli (400 mg) ja intravenoosse alfentaniili (20 mikrogrammi/kg) koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes alfentaniili AUC<sub>10</sub> 2-kordselt, tõenäoliselt seoses CYP3A4 inhibeerimisega. Vajalik võib olla alfentaniili annuse kohandamine.

### Amitriptüliin, nortriptüliin

Flukonasool tugevdab amitriptüliini ja nortriptüliini toimet. Kombinatsioonravi alustamisel ja ühe nädala möödudes pärast ravi alustamist on soovitatav määrata 5-nortriptüliini ja/või S-amitriptüliini tase. Vajaduse korral tuleb amitriptüliini/nortriptüliini annust kohendada.

### Amfoteritsiin B

Flukonasooli ja amfoteritsiin B samaaegsel manustamisel nakatunud normaalsetele ja immunosupresseeritud hiirtele saadi järgmised tulemused: vähene aditiivne seenevastane lisatoime *C. albicans*'i põhjustatud süsteemse infektsiooni korral, koostoime puudumine *Cryptococcus neoformans*'i põhjustatud intrakraniaalse infektsiooni korral ja kahe ravimi antagonism *A. fumigatus*'e põhjustatud süsteemse infektsiooni korral. Nimetatud uuringutes saadud tulemuste kliiniline tähendus ei ole teada.

### Antikoagulandid

Turuletulekujärgselt on, sarnaselt teiste asoolidega, seoses protrombiiniaja pikenemisega täheldatud hemorraagiaid (verevalumid, ninaverejooks, seedetrakti verejooks, veri uriinis ja veri-roe) patsientidel, kellele manustati flukonasooli koos varfariiniga. Flukonasooli ja varfariini koosmanustamisel pikenes protrombiiniaeg kuni kahekordseks, tõenäoliselt seoses varfariini metabolismi pärssimisega CYP2C9 poolt. Patsientidel, kes saavad samal ajal flukonasooliga kumariini tüüpi või indanedioon-antikoagulante, tuleb hoolikalt protrombiiniaega jälgida. Vajalik võib olla antikoagulandi annuse kohandamine.

### Bensodiasepiinid (lühitoimelised), nt midasolaam, triasolaam

Midasolaami suukaudse manustamise korral samaaegselt flukonasooliga (eriti kui ka flukonasooli manustatakse suukaudselt) suureneb midasolaami kontsentratsioon ning võib oluliselt tugevneda selle psühhomotoorne toime. 200 mg flukonasooli ja 7,5 mg midasolaami suukaudne koosmanustamine suurendas midasolaami AUC-d 3,7-kordselt ja poolväärtusaga 2,2-kordselt. Flukonasooli (200 mg ööpäevas) ja triasolaami (0,25 mg) suukaudsel koosmanustamisel suurenes triasolaami AUC 4,4 kordselt ja poolväärtusaeg 2,3 kordselt. Triasolaami potentseeritud ja prolongeeritud toimet täheldati ravis koos flukonasooliga.

Kui flukonasooliga ravi saav patsient vajab samaaegselt ravi ka mõne bensodiasepiiniga, tuleb kaaluda bensodiasepiini annuse vähendamist ning patsienti hoolikalt jälgida.

### Karbamasepiin

Flukonasool inhibeerib karbamasepiini metabolismi ja suurendab karbamasepiini plasmakontsentratsiooni 30% võrra. Samaaegse ravi korral on oht karbamasepiini toksilisuse tekkeks. Sõltuvalt karbamasepiini kontsentratsioonist vereplasmas/koostoime ulatusest võib olla vajalik karbamasepiini annuse kohandamine.

### Kaltsiumikanali antagonistid

Teatud kaltsiumikanali antagonistid (nifedipiin, isradipiin, amlodipiin, verapamiil ja felodipiin) metaboliseeruvad CYP3A4 vahendusel. Flukonasool võib suurendada nende kontsentratsiooni ja tugevdada seeläbi nende süsteemseid toimeid. Seetõttu soovitatakse patsiente kõrvaltoimete suhtes sageli jälgida.

Tselekoksiib: Tselekoksiibi (200 mg) ja flukonasooli (200 mg ööpäevas) samaaegsel manustamisel suureneb tselekoksiibi  $C_{max}$  68% ja AUC 134%. Samaaegsel kasutamisel koos flukonasooliga võib olla vajalik tselekoksiibi annuse vähendamine poole võrra.

### Tsüklofosfamiid

Samaaegse ravi korral tsüklofosfamiidi ja flukonasooliga suurenevad seerumi bilirubiini- ja kreatiniinikontsentratsioonid. Nimetatud ravimite kooskasutamisel tuleb seerumi bilirubiini- ja kreatiniinisalduse suurenemise ohtu arvesse võtta.

### Fentanüül

Fentanüüli ja flukonasooli võimalikust koostoimest tingituna on teatatud ühest fentanüüli intoksikatsioonist põhjustatud surmajuhtumist. Ka tervetel vabatahtlikel leiti, et flukonasool pikendab oluliselt fentanüüli eliminatsiooniaega. Fentanüüli suurenenud plasmakontsentratsioon võib põhjustada hingamise pärssumise. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimaliku hingamise pärssumise riski suhtes. Võib osutada vajalikuks fentanüüli annuse kohandamine.

### HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid

Flukonasooli samaaegsel manustamisel koos CYP3A4 (nt atorvastatiin ja simvastatiin) või CYP2C9 (nt fluvastatiin) poolt metaboliseeritavate HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk. Kui flukonasooli ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitori samaaegne on vajalik, siis tuleb patsienti jälgida müopaatia ja rabdomüolüüsi sümptomite suhtes ning kontrollida kreatiniinkinaasi sisaldust vereplasmas. Kreatiniinkinaasi vereplasma sisalduse olulise suurenemise või müopaatia/rabdomüolüüsi diagnoosimise või kahtluse korral tuleb ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega lõpetada.

Immunosupressandid (sh tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus):

### Tsüklosporiin

Flukonasool suurendab oluliselt tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni ja AUC-d. Flukonasooli (200 mg ööpäevas) ja tsüklosporiini (2,7 mg/kg ööpäevas) koosmanustamisel suurenes tsüklosporiini AUC 1,8-kordselt. Flukonasooli ja tsüklosporiini samaaegsel kasutamisel tuleb tsüklosporiini annust vähendada vastavalt selle plasmakontsentratsioonile.

### Everoliimus

Kuigi *in vivo* ja *in vitro* uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasool suurendada everoliimuse plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu.

### Siroliimus

Flukonasool suurendab siroliimuse plasmakontsentratsiooni tõenäoliselt CYP3A4 ja P- glükoproteiini abil toimuva siroliimuse metabolismi inhibeerimise teel. Sõltuvalt täheldatud koostoime ulatusest/siroliimuse kontsentratsioonist plasmas on vajalik siroliimuse annuse kohandamine.

### Takroliimus

Flukonasool võib suurendada suukaudselt manustatud takroliimuse plasmakontsentratsiooni kuni 5 korda seoses takroliimuse metabolismi inhibeerimisega CYP3A4 poolt soolestikus. Takroliimuse intravenoosel manustamisel ei ole olulist farmakokineetilist koostoimet flukonasooliga täheldatud. Takroliimuse suurenenud plasmakontsentratsiooni korral on täheldatud nefrotoksilisust. Samaaegsel kasutamisel koos flukonasooliga tuleb takroliimuse plasmakontsentratsiooni alusel vähendada suukaudselt manustatava takroliimuse annust.

#### Losartaan

Flukonasool pärsib koosmanustamisel losartaani metaboliseerimist aktiivseks metaboliidiks (E-31 74), mistõttu võib väheneda losartaani angiotensiin II retseptoreid blokeeriv toime. Samaaegse ravi korral tuleb pidevalt jälgida patsientide vererõhku.

#### Metadoon

Flukonasool võib suurendada metadooni plasmakontsentratsiooni. Vajalikuks võib osutada metadooni annuse kohandamine.

#### Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)

Flukonasooli manustamisel koos flurbiprofeeni suurenes flurbiprofeeni  $C_{max}$  23% ja AUC 81% võrra võrreldes flurbiprofeeni üksinda manustamisega. Samamoodi suurenesid flukonasooli ja ratseemilise ibuprofeeni (400 mg) koosmanustamisel ibuprofeeni farmakoloogiliselt aktiivse isomeeri [S (+) ibuprofeen]  $C_{max}$  15% ja AUC 82% võrra võrreldes ratseemilise ibuprofeeni üksinda manustamisega.

Ehkki vastavaid koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasool suurendada ka teiste CYP2C9 poolt metaboliseeritavate MSPVA-de (naprokseen, lornoksikaam, meloksikaam, diklofenak) kontsentratsioone. Samaaegse ravi korral on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida MSPVA-de kõrvaltoimete ja toksilisuse suhtes. Võib olla vajalik MSPVA-de annuse kohandamine.

#### Fenütoiin

Flukonasool inhibeerib fenütoiini metabolismi maksas. Flukonasooli (200 mg) ja fenütoiini (250 mg) samaaegne korduv intravenoosne manustamine suurendas fenütoiini AUC<sub>24</sub> 75% võrra ja  $C_{min}$  128% võrra. Samaaegse manustamise korral tuleb jälgida fenütoiini plasmakontsentratsiooni, et ära hoida fenütoiini toksilisust.

#### Prednisoon

Avaldatud on üks koostoime juhtum, kus prednisoonravi saaval maksatransplantaadiga patsiendil tekkis äge neerupealiste koore puudulikkus, kui kolmekuuline ravi flukonasooliga lõpetati.

Flukonasooli manustamise lõpetamine kutsus ilmselt esile CYP3A4 aktiivsuse suurenemise, mis omakorda tõi kaasa prednisooni metabolismi intensiivistumise. Prednisoonravi saavaid patsiente, kellele on pikaajaliselt manustatud flukonasooli, tuleb flukonasooli kasutamise lõpetamisel hoolikalt jälgida neerupealiste koore puudulikkuse suhtes.

#### Rifabutiin

Flukonasool suurendab rifabutiini plasmakontsentratsiooni, mis toob endaga kaasa rifabutiini AUC kuni 80%.-lise suurenemise. Teatatud on uveiidi juhtudest patsientidel, kellele on samaaegselt manustatud flukonasooli ja rifabutiini. Kombinatsioonravi korral tuleb arvestada rifabutiini toksilisuse sümptomite tekkevõimlusega.

#### Sakvinaaviir

Flukonasool pärsib CYP3A4 ja P-glükoproteiini inhibeerimise teel sakvinaaviiri metabolismi maksas ja suurendab seetõttu sakvinaaviiri AUC-d ligikaudu 50% võrra ja  $C_{max}$ -i ligikaudu 55% võrra. Koostoimeid sakvinaaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud, samas võivad need olla enam väljendunud. Vajalik võib olla sakvinaaviiri annuse kohandamine.

#### Sulfonüüluuread

Flukonasooli toimel pikenes tervetel vabatahtlikel samaaegselt suukaudselt manustatavate sulfonüüluurea preparaatide (kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid ja tolbutamiid) seerumi

poolväärtusaeg. Samaaegsel manustamisel soovitatakse vere glükoosisisaldust sageli jälgida ja sulfonüüluurea preparaatide annuseid vastavalt vähendada.

### Teofülliin

Platseebokontrollitud koostoimeuuringus põhjustas flukonasooli manustamine annuses 200 mg 14 päeva jooksul teofülliooni keskmise plasmakliirensi languse 18% võrra. Patsiente, kes saavad ravi teofülliooni suurte annustega või kellel on mõnel muul põhjusel oht teofülliooni toksilisuse tekkeks, tuleb samaaegse ravi korral flukonasooliga hoolikalt jälgida teofülliooni toksilisuse nähtude suhtes. Toksilisuse nähtude tekkel tuleb raviskeemi muuta.

Igihalja (*Vinca*) alkaloidid: Ehkki vastavaid koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasool oma CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu suurendada samal ajal manustatavate igihalja (*Vinca*) alkaloidide (nt vinkristiin ja vinblastiin) sisaldust plasmas ja põhjustada neurotoksilisust.

A-vitamiin: Teatatud on üks juhtum, kus patsiendil, kes sai samaaegselt ravi *all-trans*-retiinhappega (A-vitamiini happeline vorm) ja flukonasooliga, tekkis kesknärvisüsteemiga (KNS) seotud kõrvaltoime, aju pseudotuumor, mis kadus pärast flukonasooli manustamise lõpetamist. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kuid tuleb arvestada KNS-ga seotud kõrvaltoimete tekkevõimalusega.

### Vorikonasool (CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitor)

Suukaudse vorikonasooli (400 mg iga 12 tunni kohta esimesel päeval ning seejärel 200 mg iga 12 tunni kohta 2,5 päeva jooksul) ja suukaudse flukonasooli (400 mg esimesel päeval ning seejärel 200 mg iga 24 tunni kohta 4 päeva jooksul) koosmanustamisel 8-le tervele mehele põhjustas vorikonasooli  $C_{max}$ -i ja  $AUC_{\tau}$  suurenemist keskmiselt vastavalt 57% (90% usaldusvahemik: 20% ja 107%) ja 79% (90% usaldusvahemik: 40% ja 128%). Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või sagedust, mis kõrvaldaksid selle toime, ei ole kindlaks tehtud. Kui vorikonasooli manustatakse kohe pärast flukonasooli kasutamist, on soovitatav vorikonasooliga seotud kõrvalnähtude jälgimine.

### Zidovudiin

Flukonasool vähendab suukaudselt manustatud zidovudiini kliirensit ligikaudu 45% võrra, suurendades zidovudiini  $C_{max}$  84% ja AUC 74% võrra. Zidovudiini poolväärtusaeg pikenes pärast samaaegset manustamist flukonasooliga samamoodi ligikaudu 128% võrra. Patsiente, kes saavad samal ajal ravi flukonasooli ja zidovudiiniga, tuleb jälgida zidovudiiniga seotud kõrvaltoimete suhtes. Vajalik võib olla zidovudiini annuse vähendamine.

### Asitromütsiin

18 tervel vabatahtlikul läbiviidud avatud, randomiseeritud, kolme grupiga ristuvus uuringus hinnati asitromütsiini 1200 mg ühekordse suukaudse annuse mõju flukonasooli 800 mg ühekordse suukaudse annuse farmakokineetikale ning flukonasooli toimeid asitromütsiini farmakokineetikale. Olulisi farmakokineetilisi koostoimeid flukonasooli ja asitromütsiini vahel ei täheldatud.

### Suukaudsed kontratseptiivid

Kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide ja flukonasooli korduva manustamise koostoime kohta on tehtud kaks farmakokineetilist uuringut. 50 mg flukonasooli annusega läbiviidud uuringus ei leitud mingit toimet hormoonisisaldusele, samas kui flukonasooli manustamisel annuses 200 mg ööpäevas suurenesid etüüülöstradioli ja levonorgestreeli AUC-d vastavalt 40% ja 24% võrra. Flukonasooli terapeutiliste annuste korduv manustamine ei mõjuta tõenäoliselt kombineeritud suukaudse kontratseptiivi efektiivsust.

### Ivakaftoor

Flukonasooli kooskasutamine ivakaftooriga (tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (TFTR) potentseerija) suurendas ivakaftoori kontsentratsiooni 3-kordselt ja hüdroksümetüül-ivakaftoori (M1) kontsentratsiooni 1,9-kordselt. Patsientidel, kes võtavad samaaegselt mõõdukaid CYP3A inhibiitoreid, nagu flukonasool ja erütromütsiin, tuleb ivakaftoori annust vähendada 150 mg-ni üks kord ööpäevas.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Andmed mitme tuhande raseda kohta, keda raviti esimesel trimestril flukonasooli kumulatiivse annusega  $\leq 150$  mg, ei näita loote väärarengute üldise riski suurenemist. Ühes suures vaatlavas kohorüüringus seostati suukaudse flukonasooli manustamist esimesel trimestril vähese suurenenud luu- ja lihaskonna väärarengute riskiga, mis vastab ligikaudu 1 lisajuhule 1000 naise kohta, keda raviti kumulatiivsete annustega  $\leq 450$  mg, võrreldes paiksete asoolidega ravitud naistega ja kuni 4 lisajuhule 1000 naise kohta, keda raviti kumulatiivsete annustega üle 450 mg. Kohandatud suhteline risk oli 1,29 (95% CI 1,05 kuni 1,58) flukonasooli 150 mg suukaudse annuse korral ja 1,98 (95% CI 1,23 kuni 3,17) flukonasooli üle 450 mg annuste korral.

Lastel, kelle emasid on koktsidioidmükoosi tõttu ravitud flukonasooli suurte annustega (400...800 mg ööpäevas) 3 kuud või kauem, on täheldatud mitmeid kaasasündinud hälbeid (sh brahhütsefaalia, kõrvade düsplaasia, suur eesmine lõge, reieluu kaardumine ja kodarluu-õlavarreluu sünnostoos). Seos nende juhtumite ja flukonasooliga ravi vahel on ebaselge.

Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Flukonasooli standardannuseid ja ka lühiajalist ravi ei tohi raseduse ajal ilma tungiva vajaduseta rakendada.

Flukonasooli suuri annuseid ja/või pikaajalisi raviskeeme ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui on potentsiaalselt eluohtlik seeninfektsioon.

### Imetamine

Flukonasool eritub rinnapiima, kuid kontsentratsioon rinnapiimas on väiksem kui vereplasmas. Imetamist võib jätkata pärast flukonasooli 200 mg tavaannuse või väiksema annuse ühekordset manustamist. Pärast flukonasooli korduvat või suures annuses manustamist ei ole rinnaga toitmine soovitatav.

### Fertiilsus

Flukonasool ei mõjutanud isaste ega emaste rottide viljakust (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid flukonasooli toime kohta autojuhtimise või masinate käsitsemise võimele ei ole läbi viidud. Patsiente tuleb hoiatada, et flukonasooli võtmine võib põhjustada peapööritust või krampe (vt lõik 4.8) ja neil tuleb soovitada nimetatud sümptomite ilmnemisel autojuhtimisest ning masinate käsitsemisest hoiduda.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini ( $>1/10$ ) teatatud kõrvaltoimed on peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamise,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere leelise fosfataasi aktiivsuse suurenemine ja lööve.

Seoses flukonasool-raviga on teatatud ravimireaktsioonist eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) (vt lõik 4.4).

Flukonasooli kasutamisel täheldatud alljärgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud järgnevate sagedustega: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $<1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $<1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $<1/1000$ ), väga harv ( $<1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Teadmata</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		Aneemia	Agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Anafülaksia	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		Söögiisu vähenemine	Hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüpokaleemia	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		Somnolentsus, unetus		
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Krambid, pearinglus, paresteesia, maitsetundlikkuse häired	Treemor	
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>		Vertiigo		
<b>Südame häired</b>			<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus		
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4)	Kolestaas (vt lõik 4.4), kollatõbi (vt lõik 4.4), bilirubiini sisalduse suurenemine (vt lõik 4.4)	Maksapuudulikkus (vt lõik 4.4), hepatotsellulaarne nekroos (vt lõik 4.4), hepatiit (vt lõik 4.4), hepatotsellulaarne kahjustus (vt lõik 4.4)	

<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Lööve (vt lõik 4.4)	Eruptsioon* (vt lõik 4.4), urtikaaria (vt lõik 4.4), pruuritus, suurenenud higistamine	Epidermise toksiline nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom (vt lõik 4.4), äge generaliseerunud eksantemaatiline pustuloos (vt lõik 4.4), eksfoliatiivne dermatiit, angioödeem, näopiirkonna turse, alopeetsia	Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>		Müalgia		
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Väsimus, halb enesetunne, astenia, palavik		

\*sh fikseeritud erupstioonid

Lapsed

Lastel läbi viidud kliiniliste uuringute käigus leitud kõrvaltoimete ja laboratoorsete hälvete muster ning esinemissagedus on võrreldav täiskasvanute omaga, välja arvatud suguelundite kandidiaasi näidustusel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Fluconazole Medochemie üleannustamisel on täheldatud hallutsinatsioone ja paranoilist käitumist.

### Ravi

Üleannustamise ravi on sümptomaatiline (vajadusel võib kasutada toetavat ravi ja maoloputust). Flukonasool eritub suures ulatuses uriiniga; diureesi forsseerimine tõenäoliselt suurendab eliminatsiooni. Kolmetunnine hemodialüüs vähendab ravimi kontsentratsiooni plasmas ligikaudu 50% võrra.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli derivaadid  
ATC-kood: J02AC01

### Toimemehhanism

Flukonasool kuulub triasoolsete seentevastaste ravimite klassi. Selle peamiseks toimemehhanismiks on seeneraku tsütokroom P450 poolt vahendatud 14-alfa-lanosterooli demetüleerimise pärssimine, mis on tähtis etapp seeneraku ergosterooli biosünteesis. 14-alfa-metüülsteroolide kumuleerumine korreleerub sellele järgneva ergosterooli kadumisega seeneraku membraanist ja võib olla vastutav flukonasooli seenevastase toime eest. On näidatud, et flukonasool toimib suurema spetsiifilisusega

seente tsütokroom P450 ensüümsüsteemidesse kui erinevatesse imetajate tsütokroom P450 ensüümsüsteemidesse.

Manustatuna 50 mg ööpäevas kuni 28 päeva vältel, ei mõjuta flukonasooli testosterooni kontsentratsiooni plasmas meestel ega steroidide kontsentratsiooni fertiilses eas naistel. Flukonasooli annused 200...400 mg ööpäevas ei omanud kliiniliselt märkimisväärt toimet endogeensete steroidide tasemele ega adrenokortikotroopsest hormoonist stimuleeritud vastusele tervetel meessoost vabatahtlikel. Koostoimeuuringud antipüriiniga on näidanud, et flukonasooli 50 mg ühekordsed või korduvannused ei mõjuta selle metabolismi.

### Tundlikkus *in vitro*

*In vitro* tingimustes on näidatud, et flukonasoolil on seenevastane toime enamike kliiniliselt esinevate *Candida* liikide suhtes (sh *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* on väiksema tundlikkusega flukonasooli suhtes ning *C. krusei* ja *C. auris* on flukonasooli suhtes resistentsed. *In vitro* tingimustes on näidatud, et flukonasool toimib ka sellistes mikroorganismides nagu *Cryptococcus neoformans* ja *Cr. gattii* ning samuti endeemilistesse hallitusseentesse, nagu *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ja *Paracoccidioides brasiliensis*.

### Farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste omaduste suhe

Loomkatsetes leiti korrelatsioon MIK väärtuste ja efektiivsuse vahel *Candida* spp. põhjustatud eksperimentaalsete mükooside vastu. Kliinilistes uuringutes täheldati peaaegu 1:1 lineaarset suhet AUC ja flukonasooli annuse vahel. On olemas ka otsene, kuid puudulik seos AUC või annuse ja selle vahel kui edukas ravivastus saavutatakse suuõõne kandidiaasi ja vähemal määral kandideemia ravis. Samamoodi on paranemine vähem tõenäoline infektsioonide puhul, mille on põhjustanud flukonasooli kõrgema MIK-ga tüved.

### Resistentsuse mehhanismid

*Candida* spp on omandanud mitmeid resistentsuse mehhanisme asoolsete seenevastaste ravimite suhtes. On teada, et seenetüvedel, mis on omandanud ühe või mitu sellistest resistentsuse mehhanismidest, on flukonasooli suhtes kõrge minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK), mis avaldab efektiivsusele ebasoodsat mõju *in vivo* tingimustes ja kliiniliselt.

On registreeritud superinfektsioonide juhtumeid mõnede teiste *Candida* liikidega kui *C. albicans*, mis on sageli flukonasooli suhtes väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*) või resistentsed (nt *C. krusei*, *C. auris*). Sellistel juhtudel võib osutada vajalikuks mõni alternatiivne seenevastane ravi.

### Kriitilised kontsentratsioonid (EUCAST-i kriteeriumite kohaselt)

Farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste (FK/FD) andmete analüüside ja *in vitro* tundlikkuse ning kliinilise vastuse alusel on EUCAST-AFST (*European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*, Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse kontrolli komitee ja seenevastase tundlikkuse kontrolli alamkomitee) kindlaks määratud flukonasooli piirväärtused *Candida* liikide jaoks (EUCAST-i flukonasooli käsitleva dokumendi versioon 2, 2007). Need on jagatud liikidega mitteseotud piirväärtusteks, mis on kindlaks määratud peamiselt FK/FD andmete alusel ja on sõltumatud MIK jaotusest konkreetsetes liikides, ning liigispetsiifilisteks piirväärtusteks nende liikide jaoks, mida kõige sagedamini seostatakse infektsioonidega inimestel.

Need piirväärtused on toodud allolevas tabelis.

Seenevastane ravim	Liigispetsiifilised murdepunktid (S</R>)	Liikidega mitteseotud
--------------------	--	-----------------------



						piirväärtused <sup>A</sup> S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonasool	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = tundlik, R = resistentne

A= liikidega mitteseotud piirväärtused on kindlaks määratud peamiselt FK/FD andmete alusel ega sõltu konkreetsete liikide MIK jaotusest. Need on mõeldud kasutamiseks ainult organismide puhul, millel puuduvad konkreetsete piirväärtused.

--= Tundlikkuse kontroll ei ole soovitatav, sest liik on halb sihtmärk selle ravimiga ravimisel.

IE= Ei ole piisavalt tõendeid, et kõnealune liik on sellele ravimile heaks sihtmärgiks.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Flukonasooli farmakokineetika on ühesugune nii intravenoosel kui suukaudsel manustamisel.

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub flukonasool hästi ning plasmasisaldus (ning süsteemne bioaadavus) on 90% või enam kui veenisese manustamise puhul. Toidu samaaegne tarvitamine ei mõjuta suukaudset imendumist. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 0,5...1,5 tundi pärast manustamist. Plasmakontsentratsioonid on proportsionaalsed annustega. 90% tasakaalukontsentratsioonist saabub 4...5 ööpäevaga, kui iga päev manustatakse üks annus. Löökanuse manustamine (esimesel päeval kahekordne ööpäevane annus) võimaldab saavutada ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsioonist kahe ööpäevaga.

### Jaotumine

Hinnanguline jaotusruumala on ligikaudu võrdne kogu keha vedeliku hulgaga. Plasmavalkudega seonduvus on madal (11...12%).

Flukonasool tungib hästi kõigisse kehavedelikesse. Flukonasooli tase süljes ja rögas on samasugune nagu plasmas. Seentest põhjustatud meningiidiga patsiendil on flukonasooli sisaldus tserebrospinaalvedelikus ligikaudu 80% plasmakontsentratsioonist.

Naha sarvkihis, marrask- ja pärisnahas ning ekriinses higis saavutatakse kõrged flukonasooli tasemed, mis ületavad seerumi kontsentratsioonid. Flukonasool kumuleerub sarvkihis. Manustades ööpäevas 50 mg ravimit, oli 12 päeva pärast flukonasooli kontsentratsioon sarvkihis 73 mikrogrammi/g ja 7 päeva pärast ravi lõppu oli kontsentratsioon ikka veel 5,8 mikrogrammi/g. Pärast 150 mg manustamist 1 kord nädalas oli 7 päeva pärast flukonasooli kontsentratsioon naha sarvkihis 23,4 mikrogrammi/g ja 7 päeva pärast teist annust 7,1 mikrogrammi/g.

Pärast 4-kuulist ravikuuri flukonasooliga annuses 150 mg üks kord nädalas oli flukonasooli kontsentratsioon 4,05 mikrogrammi/g tervetes ja 1,8 mikrogrammi/g haigetes küüntes ja veel 6 kuud pärast ravi lõppu leidis flukonasooli küüntes märkimisväärses kontsentratsioonist.

### Biotransformatsioon

Flukonasool metaboliseerub ainult vähesel määral. Radioaktiivse märgisega annusest eritus muutunud kujul uriiniga ainult 11%. Flukonasool on isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 selektiivne inhibiitor (vt lõik 4.5). Flukonasool on ka isoensüüm CYP2C19 inhibiitor.

### Eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi. Ravim eritub peamiselt neerude kaudu ja ligikaudu 80% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Flukonasooli kliirens on proportsionaalne kreatiini kliirensiga. Tsirkuleerivaid metaboliite ei ole täheldatud. Pikk poolväärtusaeg võimaldab vaginaalkandidiaase ravida ühekordse annusega ning teiste näidustuste korral kasutada annuseid 1 kord ööpäevas või 1 kord nädalas.

### Farmakokineetika neerukahjustuse korral

Raske neerupuudulikkusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus <20 ml/min) pikenes poolväärtusaeg 30 tunnist 98 tunnini. Seetõttu on vaja annust vähendada. Flukonasooli saab organismist eemaldada hemodialüüsi teel ja vähemal määral peritoneaaldialüüsi teel. Pärast kolmetunnist hemodialüüsi oli verest eemaldatud ligikaudu 50% flukonasoolist.

### Farmakokineetika lastel

Farmakokineetilisi andmeid hinnati 113-l lapsel 5 uuringus: 2 üksikannuse uuringut, 2 mitme annusega uuringut ning uuring enneaegsetel vastsündinutel. Ühe uuringu andmed ei olnud tõlgendatavad muutuse tõttu ravimi koostises uuringu käigus. Lisaandmed olid saadaval *compassionate use* uuringust.

Pärast 2...8 mg/kg flukonasooli manustamist lastele vanuses 9 kuud kuni 15 aastat, leiti AUC 38 mikrogrammi h/ml annuse 1 mg/kg kohta. Keskmise flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 15 kuni 18 tundi ja jaotusruumala ligikaudu 880 ml/kg pärast korduvaid annuseid. Flukonasooli plasma eliminatsiooni pikem poolväärtusaeg, ligikaudu 24 tundi, leiti pärast ühekordset annust. See on võrreldav flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusajaga pärast ühekordset 3 mg/kg intravenooset manustamist lastele vanuses 11 päeva kuni 11 kuud. Jaotusruumala selles vanuserühmas oli ligikaudu 950 ml/kg.

Kogemus flukonasooliga vastsündinutel on piiratud farmakokineetiliste uuringutega enneaegsetel vastsündinutel. Keskmiselt 28-nädalase gestatsiooniajaga 12 enneaegse vastsündinu keskmine vanus esimese annuse juures oli 24 tundi (vahemik 9...36 tundi) ning keskmine sünnikaal oli 0,9 kg (vahemik 0,75...1,10 kg). Seitse patsienti lõpetasid protokoll; maksimaalselt viis intravenooset flukonasooliga infusiooni 6 mg/kg manustati iga 72 tunni järel. Keskmise poolväärtusaeg (tundides) oli 1. päeval 74 (vahemik 44...185), mis ajaga vähenes kuni keskmiselt 53-ni (vahemik 30...131) 7. päeval ja 47-ni (vahemik 27...68) 13. päeval. Kontsentratsioonija kõvera alune pindala (mikrogrammi h/ml) oli 271 (vahemik 173...385) 1. päeval ja see suurenes keskmiselt 490-ni (vahemik 292...734) 7. päeval ja vähenes keskmiselt 360-ni (vahemik 167...566) 13. päeval. Jaotusruumala (ml/kg) oli 1183 (vahemik 1070...1470) 1. päeval ja see suurenes ajaga keskmiselt 1184-ni (vahemik 510...2130) 7. päeval ja 1328-ni (vahemik 1040...1680) 13. päeval.

### Farmakokineetika eakatel patsientidel

Kahekümne kahel  $\geq 65$ -aastasel patsiendil viidi ühekordse suukaudse flukonasooli annusega 50 mg läbi farmakokineetiline uuring. Kümme patsienti said kaasvalt ravi diureetikumidega. Suurim plasmakontsentratsioon  $C_{max}$  (1,54 mikrogrammi/ml) saabus 1,3 tundi pärast manustamist. Keskmise AUC oli  $76,4 \pm 20,3$  mikrogrammi h/ml ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 46,2 tundi. Nimetatud farmakokineetilised parameetrid on kõrgemad, kui on täheldatud tervetel noortel meessoost vabatahtlikel. Samaaegne diureetikumide manustamine ei mõjutanud olulisel määral AUC või  $C_{max}$  väärtusi. Ka kreatiini kliirens (74 ml/min), muutumatu kujul uriiniga eritatud ravimi osakaal (0...24 tundi, 22%) ja flukonasooli hinnanguline renaalne kliirens (0,124 ml/min/kg) olid eakatel patsientidel kõrgemad kui noortel vabatahtlikel. Seega näib flukonasooli jaotumise muutus eakatel patsientidel olevat seotud vanemate patsientide populatsioonile iseloomuliku neerufunktsiooni langusega.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid ainult selliste annuste korral, mis on palju suuremad inimesele manustatavast annusest, mis viitab sellele, et need toimed ei ole kliinilisel kasutamisel olulised.

### Kantserogeensus

Flukonasooliga ei ilmnenud kantserogeenset toimet ei hiirtel ega rottidel, kellele manustati 24 kuu vältel suukaudseid annuseid 2,5; 5 või 10 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 2...7-kordne soovituslik annus inimesel). Isastel rottidel, kes said annuseid 5 ja 10 mg/kg/ööpäevas, tõusis maksarakuliste adenoomide esinemissagedus.

### Mutageensus

Koos flukonasooli metaboolse aktivatsiooniga või selle puudumisel, olid mutageensuse testid negatiivsed nelja *S. typhimurium* tüvega ja hiire lümfoomi L5178Y süsteemiga. Tsütogeneetilised uuringud *in vivo* (hiire luüdirakud, pärast flukonasooli suukaudset manustamist) ja *in vitro* (flukonasooli 1000 mg/ml toime inimese lümfotsüütidele) ei andnud mingeid tõendeid kromosoomide mutatsioonide kohta.

### Reproduktsioonitoksilisus

Flukonasool ei mõjutanud ei isaste ega emaste rottide viljakust, keda raviti suukaudsete annustega 5, 10 või 20 mg/kg ööpäevas või parenteraalsete annustega 5, 25 või 75 mg/kg.

Annused 5 või 10 mg/kg ei avaldanud loodetele mingit toimet; 25 ja 50 mg/kg ning suuremate annuste puhul täheldati loodete anatoomiliste häirete (liigsed roided, neeruvaagna laienemine) esinemissageduse suurenemist ja hilinenud luustumist. Annuste puhul, mis jäid vahemikku 80...320 mg/kg, suurenes rottide hulgas embrüote suremus ja loodetel esinevate häirete, sh laineliste roiete, suulaelõhe ja ebahariliku kraniofatsiaalse luustumise esinemissagedus.

Suukaudse annuse 20 mg/kg korral hilines veidi sünnitus ja samas täheldati mõnedel emasloomadel intavenoossete annuste 20 mg/kg ja 40 mg/kg korral düstookiat ja sünnitegevuse pikenemist. Kõrvalekalded sünnitegevuses kajastusid surnult sündide väheses sagenemises ja sünnitusjärgse elulemuse languses nende annuste korral. Mõju rottide sünnitegevusele seletub liigispetsiifilise omadusega, mis seisneb östrogeenide taseme languses flukonasooli kõrgete annuste toimet. Sellist hormoonide tasakaalu muutust ei ole täheldatud flukonasooliga ravitud naistel (vt lõik 5.1).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu:

Laktoosmonohüdraat  
Eelželatiniseeritud maisitärklis  
Kolloidne ränidioksiid, veevaba  
Naatriumlaurüülsulfaat  
Magneesiumstearaat.

#### Kapsli kest:

Karmoisiin (E122)  
Patentsinine V (E131)  
Titaandioksiid (E171)  
Želatiin

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

48 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Hoida originaalpakendis niiskuse ja valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiiniumfoolium-polüvinüülkloriid või alumiinium-alumiinium blisterpakendid pappkarpides koos pakendi infolehega.

Pakendi suurused:

Fluconazole Medochemie 50 mg: 7 kapslit.

#### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Medochemie Ltd  
1-10 Constantinoupoleos Street  
3011 Limassol  
Küpros

#### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

50 mg: 613208

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.01.2013

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Jaanuar 2021