

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE (käsimüügiravim*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flunoc 150 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg flukonasooli.

INN. *Fluconazolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks kõvakapsel sisaldab 146,25 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Valge kapslikaane ja valge kapslikehaga kapslid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Flukonasool on näidustatud järgmiste seeninfektsioonide raviks täiskasvanutel:

- äge või korduv vaginaalkandidiaas, kui lokaalne ravi ei ole sobiv.
- eesnaha kandidootiline põletik (balaniit), kui lokaalne ravi ei ole sobiv.

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 juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Ühekordne üksikannus 150 mg.

Patsientide erirühmad

Eakad

Ühekordse üksikannuse manustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustus

Ühekordse üksikannuse manustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

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

Lapsed

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 juhinduda täiskasvanute annustest.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt, söögikordadest sõltumata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, asoolilaadsete ühendite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Samaaegne manustamine koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate CYP3A4 ensüümi vahendusel metaboliseeruvate ravimitega nagu tsisapriid, astemisool, pimosiid, kinidiin ja erütromütsiin on flukonasooli saavatele patsientidele vastunäidustatud (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Peanaha seenhaigus

Flukonasooli on uuritud peanaha (*tinea capitis*) seenhaiguste raviks lastel. Leiti, et see ei ole parem kui griseofulviin ja üldine paranemismäär oli alla 20%. Seetõttu ei soovitata peanaha seenhaiguste raviks flukonasooli kasutada.

Krüptokokkoos

Flukonasooli toime kohta muude piirkondade (nt kopsu ja naha krüptokokoos) krüptokokoosi ravis on andmed piiratud, mille tõttu ei saa annustamissoovitusi anda.

Sügavad endeemilised seeninfektsioonid

Flukonasooli toime kohta muude endeemiliste seeninfektsioonide ravis, sealhulgas parakoktsidiodimükoos, lümfokutaanne sporotrihhooos ja histoplasmoos, on andmed piiratud, mille tõttu ei saa kindlaid annustamissoovitusi anda.

Neerud

Neerufunktsiooni häirega patsientidele tuleb flukonasooli manustada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Neerupealiste puudulikkus

Ketokonasool põhjustab teadaolevalt neerupealiste puudulikkust, mida on harvadel juhtudel täheldatud ka flukonasooli kasutamisel. Neerupealiste puudulikkust prednisooniga samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud lõigus 4.5 „Flukonasooli mõju teistele ravimitele”.

Maks ja sapiteed

Maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb flukonasooli manustada ettevaatusega.

Flukonasooli seostatakse harvade tõsiste maksatoksilisuse juhtudega, sh fataalsete, peamiselt tõsise olemasoleva haigusseisundiga patsientidel. Flukonasooliga seotud hepatotoksilisuse juhtudel ei ole leitud ilmset seost ööpäevase annuse suuruse, ravi kestuse ega patsiendi soo või vanusega. Flukonasooliga seotud hepatotoksilisus on tavaliselt olnud ravi katkestamisel pöörduv.

Patsiente, kellel tekivad ravi ajal flukonasooliga kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates, tuleb jälgida tõsisema maksakahjustuse suhtes.

Patsienti tuleb teavitada võimalikest tõsisest maksaga seotud probleemidest (oluline kõhnumine, isutus, püsiv iiveldus, oksendamine ja kollasus). Ravi flukonasooliga tuleb kohe lõpetada ja patsient peab nõu pidama arstiga.

Kardiovaskulaarsüsteem

Mõningaid asoole (sh flukonasool) on seostatud QT-intervalli pikenemisega elektrokardiogrammil. Flukonasool põhjustab QT-intervalli pikenemist kaaliumikanali voo inhibeerimise kaudu. Teiste ravimite (nagu amiodaroon) poolt põhjustatud QT-intervalli pikenemine võib olla võimendatud tsütokroom P450 isoen süüm CYP3A4 inhibeerimise tõttu.

Turuletulekujärgse järelevalve jooksul on flukonasooli võtvatel patsientidel teatatud väga harva QT-intervalli pikenemisest ning *torsade de pointes*'i tekkest. Neil juhtudel oli tegemist raskelt haigete patsientidega, kellel oli mitmeid kaasnevaid riskitegureid, nagu orgaaniline südamehaigus, elektrolüütide tasakaalu häired ning samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võisid südame rütmihäirete tekkele kaasa aidata. Hüpokaleemia ja kaugelearenenud südamepuudulikkusega patsientidel on suurem risk eluohtlike ventrikulaarsete arütmiate ja *torsade de pointes*'i tekkeks.

Flukonasooli tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on potentsiaalselt arütmiaeelsed seisundid.

Samaaegne manustamine koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate CYP3A4 ensüümi vahendusel metaboliseeruvate ravimitega (nagu tsisapriid, astemisool, pimosiid ja kinidiin) on flukonasooli saavatele patsientidele vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Halofantriin

Halofantriini soovitatud raviannusel on näidatud QT-intervalli pikendav toime. Halofantriin on CYP3A4 substraat. Seetõttu ei ole flukonasooli ja halofantriini samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Nahareaktsioonid

Harva on patsientidel ravi ajal flukonasooliga tekkinud ekfoliatiivsed nahareaktsioonid, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. AIDSi patsientidel on paljude ravimite puhul suurem kalduvus raskete nahareaktsioonide tekkeks. Kui pindmise seeninfektsiooni ravi saanud patsiendil tekib flukonasooliga seostatav lööve, tuleb edasine ravi selle toimeainega lõpetada. Kui invasiivse/süsteemse seeninfektsiooniga patsientidel tekib lööve, tuleb neid hoolikalt jälgida ning flukonasool ära jätta, kui tekib villiline lööve või multiformne erüteem.

Teatatud on eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS).

Kandidiaas

Uuringud on näidanud muude *Candida* liikide kui *C. albicans*'i põhjustatud infektsioonide leviku suurenemist. Need on flukonasooli suhtes sageli loomupäraselt resistentsed (nt *C. krusei* ja *C. auris*) või väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*). Need infektsioonid võivad pärast ravi ebaõnnestumist vajada mõnda muud seenevastast ravi. Seetõttu soovitatakse ravimi määrajatel võtta arvesse erinevate *Candida* liikide resistentsuse levimust flukonasooli suhtes.

Ülitundlikkus

Harvadel juhtudel on teatatud anafülaksia tekkest (vt lõik 4.3).

Tsütokroom P450

Flukonasool on mõõdukas CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitor. Flukonasool on ka tugev CYP2C19 inhibiitor. Jälgida tuleb flukonasooliga ravi saavaid patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise vahemikuga ning CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega (vt lõik 4.5).

Terfenadiin

Koos terfenadiiniga flukonasooli manustamisel väiksemates annustes kui 400 mg ööpäevas tuleb patsienti hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kandidiaas

Uuringud on näidanud muude *Candida* liikise kui *C. albicans*'i põhjustatud infektsioonide leviku suurenemist. Need on sageli flukonasooli suhtes loomupäraselt resistentsed (nt *C. krusei* ja *C. auris*) või väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*). Need infektsioonid võivad pärast ravi ebaõnnestumist vajada mõnda muud seenevastast ravi. Seetõttu peavad raviarstid võtma arvesse erinevate *Candida* liikide resistentsuse levimust flukonasooli suhtes.

Abiained

Kapslid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe kapsli kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine koos järgmiste ravimitega on vastunäidustatud

Tsisapriid

Patsientidel, kellele manustati samaaegselt flukonasooli ja tsisapriidi, on teatatud südame tüsistustest, sh *torsade de pointes*. Kontrolliga uuringus leiti, et samaaegselt manustatud 200 mg flukonasooli üks kord ööpäevas ning 20 mg tsisapriidi neli korda ööpäevas suurendasid tsisapriidi sisaldust plasmas märkimisväärselt ning pikendasid QT-intervalli. Samaaegne ravi flukonasooli ja tsisapriidiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Terfenadiin

Patsientidel, kes samaaegselt terfenadiiniga said seenevastaseid asooliühendeid, on esinenud tõsiseid südame rütmihäireid sekundaarselt QTc-intervalli pikenemisega, mistõttu viidi läbi koostoime uuringud. Ühes uuringus flukonasooli ööpäevase annusega 200 mg ei õnnestunud näidata QTc-intervalli pikenemist. Teises uuringus flukonasooli ööpäevaste annustega 400 mg ja 800 mg ilmnas, et flukonasooli võtmine ööpäevases annuses 400 mg või rohkem suurendab oluliselt terfenadiini sisaldust plasmas, kui neid kahte ravimit manustatakse samaaegselt. Terfenadiini kasutamine kombinatsioonis flukonasooliga annustes 400 mg või rohkem on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui samal ajal terfenadiiniga manustatakse flukonasooli annuseid, mis on väiksemad kui 400 mg ööpäevas, on vajalik hoolikas jälgimine.

Astemisool

Samaaegsel flukonasooli ja astemisooli manustamisel võib astemisooli kliirens väheneda. Astemisooli kontsentratsiooni suurenemine plasmas võib viia QT-intervalli pikenemiseni ning harvadel juhtudel *torsade de pointes*'e tekkeni. Flukonasooli ja astemisooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Pimosiid

Kuigi *in vitro* või *in vivo* uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasooli ja pimosiidi samaaegne manustamine pärssida pimosiidi metabolismi. Pimosiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas võib viia QT-intervalli pikenemiseni ning harvadel juhtudel *torsade de pointes*'e tekkeni. Flukonasooli ja pimosiidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kinidiin

Kuigi *in vitro* või *in vivo* uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasooli ja kinidiini samaaegne manustamine pärssida kinidiini metabolismi. Kinidiini kasutamist on seostatud QT-intervalli pikenemisega ning harvadel juhtudel *torsade de pointes*'i tekkega. Flukonasooli ja kinidiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Erütromütsiin

Flukonasooli ja erütromütsiini samaaegsel kasutamisel on võimalik kardiotoksilisuse riski suurenemine (QT-intervalli pikenemine, *torsade de pointes*) ja selle tagajärjel võib tekkida südame äkksurm. Flukonasooli ja erütromütsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine koos järgmiste ravimitega ei ole soovitatav

Halofantriin

Flukonasool võib suurendada halofantriinisaldust vereplasmas seoses CYP3A4 pärssiva toimega. Flukonasooli ja halofantriini samaaegsel kasutamisel on võimalik kardiotoksilisuse riski suurenemine (QT-intervalli pikenemine, *torsades de pointes*) ning selle tagajärjel võib tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Sellist ravimikombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.4).

Amiodaroon

Flukonasooli ja amiodarooni samaaegne manustamine võib põhjustada QT-intervalli pikenemist. Seetõttu tuleb nende ravimite kombineerimisel olla ettevaatlik, eriti flukonasooli suurte (800 mg) annuste korral.

Järgmiste ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik ja vajadusel kohandada annust

Teiste ravimite mõju flukonasoolile

Rifampitsiin

Flukonasooli ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel väheneb flukonasooli AUC 25% võrra ja poolväärtusaeg 20% võrra. Patsientidel, kes saavad samal ajal rifampitsiini, tuleb kaaluda flukonasooli annuse suurendamist.

Koostoime uuringud on näidanud, et flukonasooli imendumises ei esine kliiniliselt olulisi muutusi, kui seda võetakse suu kaudu koos toidu, tsimetidiini või antatsiididega või pärast kogu keha kiiritusravi, mis on seotud luuüdi siirdamisega.

Hüdroklorotiasiid

Farmakokineetilise koostoime uuringus suurendas flukonasooli saavatel tervetel vabatahtlikel hüdroklorotiasiidi korduvate annuste manustamine flukonasooli plasmakontsentratsiooni 40% võrra. Sellise ulatusega toime ei nõua flukonasooli annustamise muutmist samaaegselt diureetikume saavatel isikutel.

Flukonasooli mõju teistele ravimitele

Flukonasool on mõõdukas tsütokroom P450 (CYP) isoensüüm 2C9 ja 3A4 inhibiitor. Flukonasool on ka tugev isoensüüm CYP2C19 inhibiitor. Lisaks alltoodud kirjeldatud/dokumenteeritud koostoimetele on olemas risk teiste CYP2C9, CYP2C19 või CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite sisalduse suurenemiseks vereplasmas, kui neid manustatakse samaaegselt flukonasooliga. Seetõttu tuleb nende kombinatsioonide kasutamisel olla alati ettevaatlik ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Flukonasooli ensüüme pärssiv toime püsib tänu flukonasooli pikale poolväärtusajale 4...5 päeva pärast ravi lõppu flukonasooliga (vt lõik 4.3).

Alfentaniil

Samaaegsel ravil flukonasooliga (400 mg) ja intravenoosse alfentaniiliga (20 g/kg) suurenes tervetel vabatahtlikel alfentaniili AUC₁₀ kaks korda. Tõenäoline toimemehhanism on CYP3A4 inhibeerimine. Alfentaniili annuseid tuleb võib-olla kohandada.

Amitriptülliin, nortriptülliin

Flukonasool suurendab amitriptülliini ja nortriptülliini toimet. 5-nortriptülliini ja/või S-amitriptülliini sisaldust vereplasmas võib määrata kombinatsioonravi alguses ja ühe nädala möödudes. Amitriptülliini/nortriptülliini annuseid tuleb vajadusel kohandada.

Amfoteritsiin B

Samaaegne flukonasooli ja amfoteritsiin B manustamine normaalse ning puuduliku immuunsusega infitseerunud hiirtele andis järgmised tulemused: väike aditiivne seenevastane toime *C. albicans* süsteemsete infektsioonide puhul, koostoimed puudusid intrakraniaalse *Cryptococcus neoformans* infektsioonide korral ning kahe ravimi antagonism leiti *A. fumigatus* süsteemsete infektsioonide korral. Nendest uuringutest leitud tulemuste kliiniline olulisus ei ole teada.

Antikoagulandid

Sarnaselt teiste asoolidega, on turuletulekujärgselt teatatud flukonasooli koos varfariiniga saanud patsientidel hemorraagiatega (verevalumid, ninaverejooks, seedetrakti verejooks, veri uriinis ja veriroe) seoses protrombiiniaja pikenemisega. Flukonasooli ja varfariini koosmanustamisel pikenes protrombiiniaeg kuni kahekordseks, tõenäoliselt seoses varfariini metabolismi pärssimisega CYP2C9 poolt. Patsientidel, kes saavad samal ajal flukonasooliga kumariini või indanediooni tüüpi antikoagulante tuleb hoolikalt jälgida protrombiini aega. Vajalik võib olla antikoagulandi annuse kohandamine.

Bensodiasepiinid (lühitoimelised), nt midasolaam, triasolaam

Samaaegne flukonasooli ja midasolaami suukaudne manustamine suurendas oluliselt midasolaami kontsentratsiooni ja psühhomotoorset toimet. Samaaegsel 200 mg flukonasooli ja 7,5 mg midasolaami suukaudsel manustamisel suurenesid midasolaami AUC ja poolväärtusaeg vastavalt 3,7 ja 2,2 korda. Samaaegsel 200 mg flukonasooli ja 0,25 mg triasolaami suukaudsel manustamisel suurenesid triasolaami AUC ja poolväärtusaeg vastavalt 4,4 ja 2,3 korda. Samaaegsel kasutamisel koos flukonasooliga on ilmnenud triasolaami võimendunud ja pikenenud toime. Kui flukonasooliga ravitud patsientidel on vajalik samaaegne ravi bensodiasepiiniga, tuleb kaaluda bensodiasepiini annuse vähendamist ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Karbamasepiin

Flukonasool pärssib karbamasepiini metabolismi ning täheldatud on karbamasepiini sisalduse 30% suurenemist seerumis. Esineb risk karbamasepiini toksilisuse tekkeks. Vajalik võib olla karbamasepiini annuste kohandamine, olenevalt kontsentratsiooni väärtustest/toimetest.

Kaltsiumikanali blokaatorid

Teatud kaltsiumikanali antagonistid (nifedipiin, isradipiin, amlodipiin, verapamiil ja felodipiin) metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel. Flukonasool võib suurendada kaltsiumikanali antagonistide süsteemset ekspositsiooni. Soovitav on jälgimine kõrvaltoimete suhtes.

Tselekoksiib

Flukonasooli (200 mg ööpäevas) ja tselekoksiibi (200 mg) samaaegsel võtmisel suurenesid tselekoksiibi C_{max} ja AUC vastavalt 68% ja 134% võrra. Flukonasooliga kombineerimisel võib olla vajalik tselekoksiibi annuse vähendamine poole võrra.

Tsüklofosfamiid

Tsüklofosfamiidi ja flukonasooli kombineeritud ravi tagajärjel suureneb seerumis bilirubiini- ja kreatiniinisaldus. Kombinatsiooni võib kasutada, kui arvestatakse plasma suurenenud bilirubiini- ja kreatiniinisaldusega seotud riske.

Fentanüül

Teatatud on ühest surmaga lõppenud juhust, mis võib olla seotud fentanüüli ja flukonasooli koostoimetega. Peale selle näitas uuring vabatahtlikega, et flukonasool pikendas fentanüüli eliminatsiooni märkimisväärselt. Fentanüüli kontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada hingamise pärssumist. Võimaliku hingamise pärssumise riski tõttu peab patsiente hoolikalt jälgima. Vajalik võib olla fentanüüli annuste kohandamine.

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid

Müopaatia ja rabdomüolüüsi risk suureneb, kui flukonasooli manustatakse koos CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, nagu atorvastatiin ja simvastatiin, või CYP2C9 vahendusel metaboliseeruvate inhibiitoritega, nt fluvastatiiniga. Kui samaaegne ravi on vajalik, tuleks patsienti jälgida müopaatia ja rabdomüolüüsi sümptomite suhtes ning jälgida kreatiniini kinaasi. HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid tuleb ära jätta, kui täheldatakse märkimisväärsed kreatiniini kinaasi sisalduse suurenemist või diagnoositakse või kahtlustatakse müopaatiat/rabdomüolüüsi.

Ibrutiniib

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid, nagu flukonasool, suurendavad ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni ja võivad suurendada toksilisuse riski. Kui koos manustamist ei saa vältida, tuleb inhibiitori kasutamise ajal ibrutiniibi annust vähendada 280 mg-ni üks kord ööpäevas (kaks kapslit) ja patsienti hoolikalt jälgida.

Ivakaftoor

Manustamisel koos ivakaftooriga (tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (CFTR) võimendaja) suurenes ivakaftoori ekspositsioon 3 korda ja hüdroksümetüül-ivakaftoori (M1) ekspositsioon 1,9 korda. Patsientidel, kes võtavad samal ajal mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid, näiteks flukonasooli ja erütromütsiini, on soovitatav ivakaftoori annust vähendada 150 mg-ni üks kord ööpäevas.

Olapariib

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid, nagu flukonasool, põhjustavad olapariibi plasmakontsentratsiooni suurenemist, mistõttu samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Kui kombinatsioon on vältimatu, tuleb olapariibi annust piirata 200 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Immunosupressandid (sh tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus)

Tsüklosporiin

Flukonasool suurendab oluliselt tsüklosporiini AUC-d ja kontsentratsiooni. Samaaegsel 200 mg flukonasooli ja tsüklosporiini (2,7 mg/kg ööpäevas) manustamisel suurenes tsüklosporiini AUC 1,8 korda. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kui tsüklosporiini annuseid vähendatakse tsüklosporiini kontsentratsiooni alusel.

Everoliimus

Kuigi *in vivo* või *in vitro* uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasool suurendada everoliimuse kontsentratsiooni CYP3A4 pärssimise kaudu.

Siroliimus

Flukonasool suurendab siroliimuse sisaldust vereplasmas, pärssides siroliimuse metabolismi CYP3A4 vahendusel ning P-glükoproteiini. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kui kohandada siroliimuse annuseid toime/kontsentratsioonide alusel.

Takroliimus

Flukonasool võib suurendada suukaudse takroliimuse sisaldust seerumis kuni 5 korda, sest pärstakse takroliimuse CYP3A4 vahendatud metabolismi soolestikus. Veenisiselt manustatud takroliimuse puhul ei ole täheldatud olulisi farmakokineetika muutusi. Takroliimuse sisalduse suurenemist on seostatud nefrotoksilisusega. Suukaudselt manustatud takroliimuse annuseid tuleb vähendada sõltuvalt takroliimuse kontsentratsioonist.

Losartaan

Flukonasool pärrib losartaani metabolismi aktiivseks metaboliidiks (E-3174), millest tuleneb enamik losartaanraviga tekkivast angiotensiin II retseptori antagonismist. Patsientide vererõhku tuleb pidevalt jälgida.

Metadoon

Flukonasool võib suurendada metadooni sisaldust seerumis. Vajalik võib olla metadooni annuseid kohandada.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVAd)

Samaaegsel manustamisel koos flukonasooliga suurenesid flurbiprofeeni C_{max} ja AUC vastavalt 23% ja 81% võrra, võrreldes flurbiprofeeni manustamisega ainsa ravimina. Sarnaselt suurenesid farmakoloogiliselt aktiivse isomeeri [S-(+)-ibuprofeeni] C_{max} ja AUC vastavalt 15% ja 82% võrra, kui flukonasooli manustati koos ratseemilise ibuprofeeniga (400 mg), võrreldes ainult ratseemilise ibuprofeeni manustamisega.

Kuigi spetsiifilisi uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasool suurendada ka teiste CYP2C9 vahendusel metaboliseeruvate MSPVA-de (nt naprokseen, lornoksikaam, meloksikaam, diklofenak) süsteemset ekspositsiooni. Soovitav on MSPVA-dega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse sagedasem jälgimine. Vajalik võib olla MSPVA-de annuste kohandamine.

Fenütoiin

Flukonasool pärsib fenütoiini metabolismi maksas. Samaaegne korduv 200 mg flukonasooli ja 250 mg fenütoiini veenisisene manustamine suurendas fenütoiini AUC₂₄ 75% võrra ja C_{min} 128% võrra. Koos manustamisel tuleks jälgida fenütoiini sisaldust seerumis, et hoida ära fenütoiini toksilisus.

Prednisoon

Teatatud on ühest juhust, kus siiratud maksaga patsienti raviti prednisooni ja tal tekkis äge neerupealise koore puudulikkus, kui kolmekuuline flukonasooliga ravi katkestati. Flukonasooli ärajätmine põhjustas eeldatavalt suurenenud CYP3A4 aktiivsuse, mis viis prednisooni metabolismi suurenemisele. Pikaajalist flukonasooliga ja prednisooni ravi saavaid patsiente tuleb pärast flukonasooli ärajätmist hoolikalt jälgida neerupealise koore puudulikkuse osas.

Rifabutiin

Flukonasool suurendab rifabutiini sisaldust seerumis, suurendades rifabutiini AUCd 80%. Teatatud on uveidi juhtudest patsientidel, kellele on samaaegselt manustatud flukonasooli ja rifabutiini. Kombineeritud ravi korral tuleb arvestada rifabutiini toksilisuse sümptomitega.

Sakvinaaviir

Flukonasool suurendab sakvinaaviiri AUCd ligikaudu 50%, C_{max} ligikaudu 55% ning vähendab sakvinaaviiri kliirensit ligikaudu 50% seoses sakvinaaviiri maksas aset leidva CYP3A4 metabolismi pärssimisega ning P-glükoproteiini inhibeerimisega. Sakvinaaviiri/ritonaviiri koostoimeid ei ole uuritud ning need võivad olla palju märkimisväärsamad. Vajalik võib olla sakvinaaviiri annuseid kohandada.

Sulfonüüluuread

On näidatud, et flukonasool pikendab tervetel vabatahtlikel samaaegselt manustatud sulfonüüluurea (nt kloorpropamiid, glibenklamiid, glipitsiid ja tolbutamiid) poolväärtusaega seerumis. Samaaegse ravi korral on soovitatav veresuhkrut sagedamini jälgida ning sulfonüüluurea annuseid vastavalt vähendada.

Teofülliin

Platseebokontrolliga koostoime uuringus põhjustas flukonasooli manustamine annuses 200 mg 14 päeva jooksul teofüllüüni plasmakliirensi keskmise kiiruse vähenemise 18% võrra. Suurte teofüllüüniannustega ravitavaid patsiente või patsiente, kellel on muul põhjusel suurem risk teofüllüüni toksilisuse tekkeks, tuleb seoses samaaegse flukonasoolraviga hoolikalt jälgida teofüllüüni toksilisuse nähtude suhtes. Kui tekivad toksilisuse sümptomid, tuleb ravi muuta.

Tofatsitiniib

Tofatsitiniibi ekspositsioon suureneb, kui seda manustatakse koos CYP3A4 mõõdukate või CYP2C19 tugevate inhibiitoritega (nt flukonasool). Seetõttu on selliste ravimitega koosmanustamisel soovitatav tofatsitiniibi annust vähendada 5 mg-ni üks kord ööpäevas.

Vinka-alkaloidid

Kuigi uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasool suurendada vinka-alkaloidide (nt vinkristiin ja vinblastiin) sisaldust vereplasmas ning tekitada neurotoksilisuse, mis võib olla seotud CYP3A4 pärssiva mõjuga.

A-vitamiin

Tuginedes ühe patsiendi haigusjuhu teatisele, kus patsient sai kombineeritud ravi all-trans-retiinhappega (A-vitamiini happeline vorm) ja flukonasooliga, tekkisid KNS seotud kõrvaltoimed *pseudotumour cerebri* näol, mis möödus flukonasooliga ravi katkestamisel. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kuid meeles tuleb pidada võimalikku KNS-ga seotud kõrvaltoimete teket.

Vorikonasool (CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor)

Samaaegne vorikonasooli (400 mg Q 12 h esimesel päeval ning seejärel 200 mg Q 12 h 2,5 päeva) ja flukonasooli (400 mg esimesel päeval ning seejärel 200 mg Q 24 h 4 päeva) suukaudne manustamine 8 tervele mehele põhjustas vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} suurenemise vastavalt keskmiselt 57% (90% CI: 20%, 107%) ja 79% (90% CI: 40%, 128%) võrra. Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja manustamissagedust, millega ei kaasneks selline toime, ei õnnestunud määrata. Soovitav on vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine, kui vorikonasooli manustatakse kohe flukonasooli järel.

Zidovudiin

Flukonasool suurendab zidovudiini C_{max} ja AUC näitajaid vastavalt 84% ja 74% võrra seoses suukaudse zidovudiini kliirensi ligikaudu 45%-lise vähenemisega. Zidovudiini poolväärtusaeg suureneb samuti ligikaudu 128% võrra pärast kombinatsioonravi flukonasooliga. Seda kombinatsiooni saavaid patsiente tuleb jälgida zidovudiiniga seotud kõrvaltoimete tekke suhtes. Kaaluda võib zidovudiini annuste vähendamist.

Asitromütsiin

Avatud randomiseeritud kolme rühmaga ristuvus uuringus 18 tervel isikul hinnati asitromütsiini ühekordse 1200 mg suukaudse annuse mõju flukonasooli ühekordse 800 mg suukaudse annuse farmakokineetikale, aga ka flukonasooli mõju asitromütsiini farmakokineetikale. Olulisi farmakokineetilisi koostoimeid flukonasooli ja asitromütsiini vahel ei täheldatud.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

On tehtud kaks farmakokineetika uuringut kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ja flukonasooli korduvate annustega. 50 mg flukonasooli uuringus ei olnud olulist mõju hormoonisisaldusele, samas kui 200 mg ööpäevase annuse puhul suurenesid etinüülöstradiooli ja levonorgestreeli AUC vastavalt 40% ja 24% võrra. Seetõttu on ebatõenäoline, et sellised flukonasooli korduvad annused mõjutaksid kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ainete efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vaatlusuuringu tulemuste kohaselt on esimese trimestri ajal flukonasooliga ravitud naistel suurem raseduse katkemise risk. Täheldatud on erinevaid kaasasündinud hälbeid (sealhulgas brahhütsefaalia, kõrvade düsplaasia, suur eesmine lõge, reieluu kõverdumine ja kodarluu-õlavarreluu sünostoos) lastel, kelle emasid raviti koktsidoidmükoosi tõttu flukonasooli suurte annustega (400...800 mg ööpäevas) 3 kuud või kauem. Nende juhtumite ja flukonasooli kasutamise vaheline seos ei ole selge.

Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Flukonasooli standardannuseid ja lühiajalist ravi ei tohi raseduse ajal ilma tungiva vajaduseta kasutada. Flukonasooli suuri annuseid või pikaajalisi raviskeeme ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud potentsiaalselt eluohtlike infektsioonide puhul.

Andmed mitme tuhande raseda kohta, keda raviti esimesel trimestril flukonasooli kumulatiivse annusega ≤ 150 mg, ei näita loote väärarengute esinemissageduse üldise riski suurenemist. Ühes suures vaatlevas kohortuuringus seostati suukaudse flukonasooli eksoptsiooni esimese trimestri ajal lihaste ja luustiku väärarengute riski vähese suurenemisega, mis vastas ligikaudu 1 täiendavale juhule 1000 naise kohta, keda raviti kumulatiivsete annustega ≤ 450 mg, võrreldes naistega, keda raviti paiksete asoolidega, ja ligikaudu 4 täiendavale juhule 1000 naise kohta, keda raviti kumulatiivsete annustega üle 450 mg. Kohandatud suhteline risk oli flukonasooli suukaudse annuse 150 mg puhul 1,29 (95% CI 1,05...1,58) ja flukonasooli üle 450 mg annuse puhul 1,98 (95% CI 1,23...3,17).

Imetamine

Flukonasool eritub rinnapiima ja saavutab sarnase kontsentratsiooni nagu vereplasmas (vt lõik 5.2). Imetamist tohib jätkata pärast flukonasooli annuse 150 mg ühekordset manustamist. Imetamine ei ole soovitatav pärast korduva või suure annuse manustamist. Arvesse tuleb võtta imetamise positiivset mõju lapse arengule ja tervisele, ema kliinilist vajadust kasutada flukonasooli ning flukonasoolist või ema haigusseisundist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid rinnaga toidetavale lapsele.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid flukonasooli toime kohta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele ei ole läbi viidud. Patsiente tuleb hoiatada, et flukonasooli kasutamise ajal võivad sõidukite juhtimisel või masinate käsitlemisel aeg-ajalt esineda peeringlus või krambid (vt lõik 4.8). Nende nähtude ilmumisel ei ole sõidukite juhtimine või masinate käsitlemine soovitatav.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini ($> 1/10$) teatatud kõrvaltoimed on peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamise,alaniin- ja aspartaataminotransferaasi aktiivsusesuurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine ja lööve.

Flukonasooliraviga seoses on teatatud eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (vt lõik 4.4).

Ravi ajal flukonasooliga on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest järgmise esinemissagedusega: 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 ($> 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere- ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	Agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired			Anafülaksia	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Vähenenud söögiisu	Hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüpokaleemia	
Psühhiaatrilised häired		Unisus, unetus		
Närvisüsteemi talitluse häired	Peavalu	Krambid, paresteesia, peeringlus, maitsetundlikkuse häired	Värinad	

Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus		
Südame häired			<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus		
Maksa ja sapiteede häired	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), aspartaataminotransferaasi (vt lõik 4.4) aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4).	Kolestaas (vt lõik 4.4), ikterus (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)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve (vt lõik 4.4).	Ravimist tingitud nahareaktsioonid* (vt lõik 4.4), nõgestõbi (vt lõik 4.4), sügelus, suurenenud higistamine	Toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.4), Stevensi-Johnsoni sündroom (vt lõik 4.4), äge generaliseerunud eksantematoos-pustuloos (vt lõik 4.4), eksfoliatiivne dermatiit, angioödeem, näoturse, alopeetsia	Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kurnatus, haiglane olek, nõrkus, palavik		

*sealhulgas fikseeritud ravimist tingitud nahareaktsioonid

Lapsed

Laste kliiniliste uuringute (kapslid, siirup/suukaudne lahus: välja arvatud genitaalide kandidiaasi näidustus) käigus registreeritud kõrvaltoimete ja laboratoorsete näitajate kõrvalekalded ja nende sagedus oli võrreldav täiskasvanutega.

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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatud on flukonasooli üleannustamisest ja sellega seotud hallutsinatsioonidest ning paranoidsest käitumisest.

Üleannustamise korral sobib sümptomaatiline ravi (toetatavate meetmetega ning vajadusel maoloputusega).

Flukonasooli väljutatakse suures osas uriiniga, võib-olla kiirendab eritumist forsseeritud diurees. Kolmetunnine hemodialüüs vähendab sisaldust vereplasmas ligikaudu 50%.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Flukonasool kuulub triasoolsete seenevastaste ravimite klassi. Selle peamiseks toimemehhanismiks on seeneraku tsütokroom P450 poolt vahendatud 14-alfa-lanosterooli demetüleerimise pärssimine, mis on tähtis etapp seeneraku ergosterooli biosünteesis. 14-alfametüülsteroolide 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 flukonasool testosterooni kontsentratsiooni plasmas meestel ega steroidide kontsentratsioone fertiilses eas naistel. Flukonasooli annused 200...400 mg ööpäevas ei omanud kliiniliselt märkimisväärset toimet endogeensete steroidide sisaldusele 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 flukonasooli suhtes väiksema tundlikkusega ja *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*.

Farmakodünaamilised toimed

Loomkatsetes leiti korrelatsioon MIK väärtuste ja tõhususe 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 kandidateemia ravis. Samamoodi on paranemine vähem tõenäoline infektsioonide puhul, mille on põhjustanud flukonasooli kõrgema MIK-ga tüved.

Resistentsusmehhanism

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 suur minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK), mis avaldab tõhususele ebasoodsat mõju *in vivo* tingimustes ja kliiniliselt.

On registreeritud superinfektsioonide juhte mõnede teiste *Candida* liikidega peale *C. albicans*'i, mis on sageli flukonasooli suhtes väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*) või resistentsed (nt *C. krusei*, *C. auris*). Selliste infektsioonide korral 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 (Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse kontrolli komitee ja seenevastase tundlikkuse kontrolli alamkomitee) kindlaks määranud flukonasooli piirväärtused *Candida* liikide jaoks (EUCAST-i flukonasooli käsitleva dokumendi versioon 9.0, 2018). 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.

Seentevastane ravim	Liigispetsiifilised piirväärtused (S≤/R>)							Liikidega mitteseotud piirväärtused ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	
Flukonasool	2/4	IE	0,002/32	--	2/4	2/4	IE ¹	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 liikide 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.

¹ ECOFFs nendele liikidele on tavaliselt kõrgem kui *Candida albicans*.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Flukonasooli farmakokineetika on ühesugune nii intravenoosel kui suukaudsel manustamisel.

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub flukonasool hästi ja plasmasisaldus (ning süsteemne bioaadavus) on rohkem kui 90% sisaldusest, mis saavutatakse intravenoosel manustamisel. Toidu samaaegne tarvitamine ei mõjuta suukaudset imendumist. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub 0,5...1,5 tundi pärast manustamist. Plasmakontsentratsioonid on proportsionaalsed annustega. 90% tasakaalukontsentratsioonist saabub 4...5 ööpäevaga, kui iga päev manustatakse üks annus. Lööknuse manustamine (esimesel päeval kahekordne ööpäevane annus) võimaldab saavutada ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsioonist kahe ööpäevaga.

Jaotumine

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

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

Naha sarvkihis, marrask- ja pärisnahas ning ekriinses higis saavutatakse suurem flukonasooli sisaldus, mis ületab seerumi kontsentratsiooni. 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 üks 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 kontsentratsioon.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Flukonasooli vereplasma 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.

Patsientide erirühmad

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 imetamise ajal

Farmakokineetika uuringus, mis viidi läbi kümne imetava naise, kes olid oma laste imetamise ajutiselt katkestanud või selle lõpetanud, hinnati flukonasooli kontsentratsioone vereplasmas ja rinnapiimas 48 tunni jooksul pärast flukonasooli 150 mg üksikannuse manustamist. Flukonasooli rinnapiimas tuvastatav keskmine kontsentratsioon moodustas ema vereplasmas olevast kontsentratsioonist ligikaudu 98%. Keskmine maksimaalne kontsentratsioon rinnapiimas 5,2 tundi pärast annustamist oli 2,61 mg/l. Keskmisel maksimaalsel rinnapiimas täheldataval kontsentratsioonil põhinev imiku hinnanguline rinnapiimast saadav keskmine flukonasooli annus on 0,39 mg/kg ööpäevas (eeldusel, et imik tarbib ööpäevas rinnapiima keskmiselt 150 ml/kg), mis moodustab ligikaudu 40% vastsündinute (< 2 nädala vanuste laste) soovituslikust annusest või 13% imikutele soovitatavast annusest limaskestade kandidiaasi puhul.

Farmakokineetika lastel

Farmakokineetika andmeid uuriti 113 lapsel 5 uuringus - 2 ühekordse annusega uuringus, 2 mitme annusega uuringus ning ühes uuringus enneaegsetel. 1. uuringust saadud andmed ei olnud interpreteeritavad, sest uuringu käigus muudeti ravimivormi. Lisaandmed olid saadaval eriloaga ravimite kasutamisel kliinilises uuringus.

Pärast 2...8 mg/kg flukonasooli manustamist lastele vanuses 9 kuud kuni 15 aastat leiti 1 mg/kg annuse ühiku kohta AUC ligikaudu 38 µg·h/ml. Flukonasooli mitmete annuste manustamisel oli keskmine vereplasma eliminatsiooni poolväärtusaeg vahemikus 15 kuni 18 tundi ning jaotusruumala ligikaudu 880 ml/kg. Pärast ühekordset annust oli flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg suurem - ligikaudu 24 tundi. See on võrreldav flukonasooli vereplasma eliminatsiooni poolväärtusajaga pärast ühekordset 3 mg/kg i.v. manustamist lastele vanuses 11 päeva kuni 11 kuud. Jaotusruumala selles earühmas oli ligikaudu 950 ml/kg.

Flukonasooli kogemused vastsündinutel on piiratud enneaegsetel vastsündinutel tehtud farmakokineetika uuringutega. Keskmine vanus esimese annuse ajal oli 24 tundi (vahemikus 9...36 tundi) ning keskmine sünnikaal oli 0,9 kg (vahemikus 0,75...1,1 kg) 12 enneaegsel vastsündinul keskmise gestatsiooniajaga ligikaudu 28 nädalat. Seitse patsienti läbis täieliku protokoll - maksimaalselt manustati viis 6 mg/kg flukonasooli infusiooni iga 72 tunni järel. Keskmine poolväärtusaeg (tundides) oli 74 (vahemikus 44...185) 1. päeval, mis vähenes aja jooksul keskmise näitajani 53 (vahemikus 30...131) 7. päeval ja 47 (vahemikus 27...68) 13. päeval. Kontsentratsioonikõvera alune pindala (mikrogramm·h/ml) oli 271 (vahemik 173...385) 1. päeval ja suurenes keskmise väärtuseni 490 (vahemik 292...734) 7. päeval ja vähenes keskmise väärtuseni 360 (vahemik 167...566) 13. päeval. Jaotusruumala (ml/kg) oli 1183 (vahemik 1070...1470) 1. päeval

ja suurenes aja jooksul keskmise väärtuseni 1184 (vahemik 510...2130) 7. päeval ja 1328 (vahemik 1040...1680) 13. päeval.

Farmakokineetika eakatel patsientidel

Kahekümne kahel F65-aastasel patsiendil viidi ühekordse suukaudse flukonasooli annusega 50 mg läbi farmakokineetiline uuring. Kümme patsienti said kaasuvalt ravi diureetikumidega. Suurim plasmakontsentratsioon C_{max} (1,54 mikrogrammi/ml) saabus 1,3 tundi pärast manustamist. Keskmine 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), muutumatul kujul uriiniga eritatud ravimi osakaal (0...24 tundi, 22%) ja flukonasooli hinnanguline renaalne kliirens (0,124 ml/min/kg) oli eakatel patsientidel suurem kui noortel vabatahtlikel. Seega näib flukonasooli jaotumise muutus eakatel patsientidel olevat seotud vanemate patsientide populatsioonile iseloomuliku neerufunktsiooni halvenemisega.

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, suurenes hepatotsellulaarsete adenoomide esinemissagedus.

Mutageensus

Koos flukonasooli metaboolse aktivatsiooniga või selle puudumisel, olid mutageensuse testid negatiivsed nelja *Salmonella typhimurium* tüvega ja hiire lümfoomi L5178Y süsteemiga. Tsütogeneetilised uuringud *in vivo* (hiire luüdirakud, pärast flukonasooli suukaudset manustamist) ja *in vitro* (1000 mikrogrammi/ml flukonasooli 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 poegimine ja samas täheldati mõnedel emasloomadel intavenoossete annuste 20 mg/kg ja 40 mg/kg korral düstookiat ja sünnitustegevuse pikenemist. Kõrvalekalded sünnitegevuses kajastusid surnult sündide väheses sagenemises ja sünnitusjärgse elulemuse vähenemises nende annuste korral. Mõju rottide sünnitegevusele seletub liigispetsiifilise omadusega, mis seisneb östrogeenide sisalduse vähenemises flukonasooli suurte annuste toimel. Sellist hormoonide tasakaalu muutust ei ole täheldatud flukonasooliga ravitud naistel (vt lõik 5.1).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Kolloidne ränidioksiid, veevaba
Magneesiumstearaat
Naatriumlaaurüülsulfaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumfooliumist blisterpakendid.

Pakendi suurused
150 mg: 1 kapsel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Flunoc 150 mg: 432004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 6.02.2004
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 6.02.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

16/38

* 150 mg 1 tk pakendis – käsimüügiravim;
50 mg 3, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 ja 100 tk pakendis ja 150 mg 2, 4, 6 tk pakendis – retseptiravim

Juuli 2021

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE (retseptiravim*)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flunoc 50 mg kõvakapslid
Flunoc 150 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Flunoc 50 mg kõvakapslid
Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg flukonasooli.

Flunoc 150 mg kõvakapslid
Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg flukonasooli.

INN. *Fluconazolium*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Flunoc 50 mg:
üks kõvakapsel sisaldab 48,75 mg laktoosmonohüdraati.

Flunoc 150 mg:
üks kõvakapsel sisaldab 146,25 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Flunoc 50 mg kõvakapslid
Türkiissinine kapslikaane ja valge kapslikehaga kapslid.

Flunoc 150 mg kõvakapslid
Valge kapslikaane ja valge kapslikehaga kapslid.

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 orofarüingeaalne 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.

- Dermatomükooos, sh *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* ja naha seeninfektsioonid, kui lokaalne ravi ei ole sobiv.
- *Tinea unguinum* (onühhomükooos), kui muud ained ei ole sobivad.

Flukonasool on näidustatud täiskasvanutel järgmiseks profülaktikaks.

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

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

- Limaskestade kandidiaasi (orofarüingeaalsed, ösofageaalsed) raviks.
- Invasiivse kandidiaasi raviks.
- Krüptokokkmeningiidi raviks.
- Kandidiaaside profülaktikaks immunosupresseeritud patsientidel.

Flukonasooli võib kasutada säilitusraviks, et hoida ära krüptokokkmeningiidi retsidiiveerumist lastel, kellel on suur 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 juhendeid.

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
Krüptokokoos	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 suur risk taastekkeks.	200 mg ööpäevas	Määramata aja jooksul annuses 200 mg ööpäevas.
Koktsidioidmükooos		200...400 mg	11...24 kuud või kauem, sõltuvalt patsiendist. Mõnede infektsioonide puhul võib kaaluda 800 mg ööpäevase annuse kasutamist, eriti meningeaalsete haiguste

			korral.
Invasiivne kandidiaas		Algannus: 800 mg esimesel päeval. Järgnev annus: 400 mg ööpäevas.	Üldiselt on kandideemia korral soovitatav ravi kestus 2 nädalat pärast esimest negatiivset verekülvi ning kandideemiale omaste nähtude ja sümptomite taandumist.
Limaskestade kandidiaasi ravi	Orofariingeaalne kandidiaas	Algannus: 200...400 mg esimesel päeval. Järgnev annus: 100...200 mg ööpäevas.	7...21 päeva (kuni orofariingeaalne 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.
Limaskestade kandidiaasi retsidiivi vältimine HIViga patsientidel, kellel on suur risk taastekkeks	Orofariingeaalne 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.
Suguelundite kandidiaas	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	Säilitusannus: 6 kuud.

		üks kord nädalas.	
Dermatomükoos	<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 kuju mõnikord moonutatuks.
Kandidiaaside profülaktika pikaajalise neutropeeniaga patsientidel		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 ³ 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:

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Protsent soovitatavast annusest
> 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 suur 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 juhinduda 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	Iga 48 tunni järel tuleb manustada	Ületada ei tohi maksimaalset

(15...27 päeva)	samasugune annus mg/kg nagu imikutele, väikelastele ja lastele.	annust 12 mg/kg iga 48 tunni järel.
-----------------	---	-------------------------------------

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt, söögikordadest sõltumata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, asoolilaadsete ühendite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Mitmekordse annustamise koostoimete uuringu tulemuste põhjal on terfenadiini samaaegne manustamine vastunäidustatud, kui patsient saab ööpäevas mitu flukonasooli 400 mg või suuremat annust.

Samaaegne manustamine koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate CYP3A4 ensüümi vahendusel metaboliseeruvate ravimitega nagu tsisapriid, astemisool, pimosiid, kinidiin ja erütromütsiin on flukonasooli saavatele patsientidele vastunäidustatud (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Peanaha seenhaigus

Flukonasooli on uuritud peanaha (*tinea capitis*) seenhaiguste raviks lastel. Leiti, et see ei ole parem kui griseofulviin ja üldine paranemismäär oli alla 20%. Seetõttu ei soovitata peanaha seenhaiguste raviks flukonasooli kasutada.

Krüptokokkoos

Flukonasooli toime kohta muude piirkondade (nt kopsu ja naha krüptokokoos) krüptokokoosi ravis on andmed piiratud, mille tõttu ei saa annustamissoovitusi anda.

Sügavad endeemilised seeninfektsioonid

Flukonasooli toime kohta muude endeemiliste seeninfektsioonide ravis, sealhulgas *parakoktsidioidmükoos*, *lümfokutaanne sporotrihhoos* ja *histoplasmoos*, on andmed piiratud, mille tõttu ei saa kindlaid annustamissoovitusi anda.

Neerud

Neerufunktsiooni häirega patsientidele tuleb flukonasooli manustada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Neerupealiste puudulikkus

Ketokonasool põhjustab teadaolevalt neerupealiste puudulikkust, mida on harvadel juhtudel täheldatud ka flukonasooli kasutamisel. Neerupealiste puudulikkust prednisooniga samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud lõigus 4.5 „Flukonasooli mõju teistele ravimitele”.

Maks ja sapiteed

Maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb flukonasooli manustada ettevaatusega.

Flukonasooli seostatakse harvade tõsiste maksatoksilisuse juhtudega, sh fataalsete, peamiselt tõsise olemasoleva haigusseisundiga patsientidel. Flukonasooliga seotud hepatotoksilisuse juhtudel ei ole leitud ilmset seost ööpäevase annuse suuruse, ravi kestuse ega patsiendi soo või vanusega.

Flukonasooliga seotud hepatotoksilisus on tavaliselt olnud ravi katkestamisel pöörduv.

Patsiente, kellel tekivad ravi ajal flukonasooliga kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates, tuleb jälgida tõsisema maksakahjustuse suhtes.

Patsienti tuleb teavitada võimalikest tõsistest maksaga seotud probleemidest (oluline kõhnumine, isutus, püsiv iiveldus, oksendamine ja kollasus). Ravi flukonasooliga tuleb kohe lõpetada ja patsient peab nõu pidama arstiga.

Kardiovaskulaarsüsteem

Mõningaid asoole (sh flukonasool) on seostatud QT intervalli pikenemisega elektrokardiogrammil. Flukonasool põhjustab QT-intervalli pikenemist kaaliumikanali voo inhibeerimise kaudu. Teiste ravimite (nagu amiodaroon) poolt põhjustatud QT-intervalli pikenemine võib olla võimendatud tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 inhibeerimise tõttu.

Turuletulekujärgse järelevalve jooksul on flukonasooli võtvatel patsientidel teatatud väga harva QT intervalli pikenemisest ning *torsade de pointes*'i tekkest. Neil juhtudel oli tegemist raskelt haigete patsientidega, kellel oli mitmeid kaasnevaid riskitegureid, nagu orgaaniline südamehaigus, elektrolüütide tasakaalu häired ning samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võisid südame rütmihäirete tekkele kaasa aidata. Hüpokaleemia ja kaugelearenenud südamepuudulikkusega patsientidel on suurem risk eluohtlike ventrikulaarsete arütmiate ja *torsade de pointes*'i tekkeks.

Flukonasooli tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on potentsiaalselt arütmiaeelsed seisundid.

Samaaegne manustamine koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate CYP3A4 ensüümi vahendusel metaboliseeruvate ravimitega (nagu tsisapriid, astemisool, pimosiid ja kinidiin) on flukonasooli saavatele patsientidele vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Halofantriin

Halofantriini soovitatud raviannusel on näidatud QT intervalli pikendav toime. Halofantriin on CYP3A4 substraat. Seetõttu ei ole flukonasooli ja halofantriini samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Nahareaktsioonid

Harva on patsientidel ravi ajal flukonasooliga tekkinud ekfoliatiivsed nahareaktsioonid, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. AIDSiga patsientidel on paljude ravimite puhul suurem kalduvus raskete nahareaktsioonide tekkeks. Kui pindmise seeninfektsiooni ravi saanud patsiendil tekib flukonasooliga seostatav lööve, tuleb edasine ravi selle toimeainega lõpetada. Kui invasiivse/süsteemse seeninfektsiooniga patsientidel tekib lööve, tuleb neid hoolikalt jälgida ning flukonasool ära jätta, kui tekib villiline lööve või multiformne erüteem.

Teatatud on eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS).

Kandidiaas

Uuringud on näidanud muude *Candida* liikide kui *C. albicans*'i põhjustatud infektsioonide leviku suurenemist. Need on flukonasooli suhtes sageli loomupäraselt resistentsed (nt *C. krusei* ja *C. auris*) või väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*). Need infektsioonid võivad pärast ravi ebaõnnestumist vajada mõnda muud seenevastast ravi. Seetõttu soovitatakse ravimi määrajatel võtta arvesse erinevate *Candida* liikide resistentsuse levimust flukonasooli suhtes.

Ülitundlikkus

Harvadel juhtudel on teatatud anafülaksia tekkest (vt lõik 4.3).

Tsütokroom P450

Flukonasool on mõõdukas CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitor. Flukonasool on ka tugev CYP2C19 inhibiitor. Jälgida tuleb flukonasooliga ravi saavaid patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise vahemikuga ning CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega (vt lõik 4.5).

Terfenadiin

Koos terfenadiiniga flukonasooli manustamisel väiksemates annustes kui 400 mg ööpäevas tuleb patsienti hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kandidiaas

Uuringud on näidanud muude *Candida* liikide kui *C. albicans*'i põhjustatud infektsioonide leviku suurenemist. Need on sageli flukonasooli suhtes loomupäraselt resistentsed (nt *C. krusei* ja *C. auris*) või väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*). Need infektsioonid võivad pärast ravi ebaõnnestumist vajada mõnda muud seenevastast ravi, kui ravi on ebaõnnestunud. Seetõttu peavad raviarstid võtma arvesse erinevate *Candida* liikide resistentsuse levimust flukonasooli suhtes.

Abiained

Kapslid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe kapsli kohta, st põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine koos järgmiste ravimitega on vastunäidustatud

Tsisapriid

Patsientidel, kellele manustati samaaegselt flukonasooli ja tsisapriidi, on teatatud südame tüsistustest, sh *torsade de pointes*. Kontrolliga uuringus leiti, et samaaegselt manustatud 200 mg flukonasooli üks kord ööpäevas ning 20 mg tsisapriidi neli korda ööpäevas suurendasid tsisapriidi sisaldust plasmas märkimisväärselt ning pikendasid QT-intervalli. Samaaegne ravi flukonasooli ja tsisapriidiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Terfenadiin

Patsientidel, kes samaaegselt terfenadiiniga said seenevastaseid asooliühendeid, on esinenud tõsiseid südame rütmihäireid sekundaarselt QTc-intervalli pikenemisega, mistõttu viidi läbi koostoime uuringud. Ühes uuringus flukonasooli ööpäevase annusega 200 mg ei õnnestunud näidata QTc-intervalli pikenemist. Teises uuringus flukonasooli ööpäevaste annustega 400 mg ja 800 mg ilmnas, et flukonasooli võtmine ööpäevases annuses 400 mg või rohkem suurendab oluliselt terfenadiini sisaldust plasmas, kui neid kahte ravimit manustatakse samaaegselt. Terfenadiini kasutamine kombinatsioonis flukonasooliga annustes 400 mg või rohkem on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui samal ajal terfenadiiniga manustatakse flukonasooli annuseid, mis on väiksemad kui 400 mg ööpäevas, on vajalik hoolikas jälgimine.

Astemisool

Samaaegsel flukonasooli ja astemisooli manustamisel võib astemisooli kliirens väheneda. Astemisooli kontsentratsiooni suurenemine plasmas võib viia QT-intervalli pikenemiseni ning harvadel juhtudel *torsade de pointes*'e tekkeni. Flukonasooli ja astemisooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Pimosiid

Kuigi *in vitro* või *in vivo* uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasooli ja pimosiidi samaaegne manustamine pärssida pimosiidi metabolismi. Pimosiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas võib viia QT-intervalli pikenemiseni ning harvadel juhtudel *torsade de pointes*'e tekkeni. Flukonasooli ja pimosiidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kinidiin

Kuigi *in vitro* või *in vivo* uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasooli ja kinidiini samaaegne manustamine pärssida kinidiini metabolismi.

Kinidiini kasutamist on seostatud QT-intervalli pikenemisega ning harvadel juhtudel *torsade de pointes*'i tekkega.

Flukonasooli ja kinidiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Erütromütsiin

Flukonasooli ja erütromütsiini samaaegsel kasutamisel on võimalik kardiotoksilisuse riski suurenemine (QT-intervalli pikenemine, *torsade de pointes*) ja selle tagajärjel võib tekkida südame äkksurm. Flukonasooli ja erütromütsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine koos järgmiste ravimitega ei ole soovitatav

Halofantriin

Flukonasool võib suurendada halofantriinisaldust vereplasmas seoses CYP3A4 pärssiva toimega. Flukonasooli ja halofantriini samaaegsel kasutamisel on võimalik kardiotoksilisuse riski suurenemine (QT-intervalli pikenemine, *torsades de pointes*) ning selle tagajärjel võib tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Sellist ravimikombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.4).

Amiodaroon

Flukonasooli ja amiodarooni samaaegne manustamine võib põhjustada QT-intervalli pikenemist. Seetõttu tuleb nende ravimite kombineerimisel olla ettevaatlik, eriti flukonasooli suurte (800 mg) annuste korral.

Järgmiste ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik ja vajadusel kohandada annust

Teiste ravimite mõju flukonasoolile

Rifampitsiin

Flukonasooli ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel väheneb flukonasooli AUC 25% võrra ja poolväärtusaeg 20% võrra. Patsientidel, kes saavad samal ajal rifampitsiini, tuleb kaaluda flukonasooli annuse suurendamist.

Koostoime uuringud on näidanud, et flukonasooli imendumises ei esine kliiniliselt olulisi muutusi, kui seda võetakse suu kaudu koos toidu, tsimetidiini või antatsiididega või pärast kogu keha kiiritusravi, mis on seotud luuüdi siirdamisega.

Hüdroklorotiasiid

Farmakokineetilise koostoime uuringus suurendas flukonasooli saavatel tervetel vabatahtlikel hüdroklorotiasiidid korduvate annuste manustamine flukonasooli plasmakontsentratsiooni 40% võrra. Sellise ulatusega toime ei nõua flukonasooli annustamise muutmist samaaegselt diureetikume saavatel isikutel.

Flukonasooli mõju teistele ravimitele

Flukonasool on mõõdukas tsütokroom P450 (CYP) isoensüüm 2C9 ja 3A4 inhibiitor. Flukonasool on ka tugev isoensüüm CYP2C19 inhibiitor. Lisaks alltoodud kirjeldatud/dokumenteeritud koostoimetele on olemas risk teiste CYP2C9, CYP2C19 või CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite sisalduse suurenemiseks vereplasmas, kui neid manustatakse samaaegselt flukonasooliga. Seetõttu tuleb nende kombinatsioonide kasutamisel olla alati ettevaatlik ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Flukonasooli ensüüme pärssiv toime püsib tänu flukonasooli pikale poolväärtusajale 4...5 päeva pärast ravi lõppu flukonasooliga (vt lõik 4.3).

Alfentaniil

Samaaegsel ravil flukonasooliga (400 mg) ja intravenoosse alfentaniiliga (20 g/kg) suurenes tervetel vabatahtlikel alfentaniili AUC₁₀ kaks korda. Tõenäoline toimemehhanism on CYP3A4 inhibeerimine. Alfentaniili annuseid tuleb võib-olla kohandada.

Amitriptülliin, nortriptülliin

Flukonasool suurendab amitriptülliini ja nortriptülliini toimet. 5-nortriptülliini ja/või S-amitriptülliini sisaldust vereplasmas võib määrata kombinatsioonravi alguses ja ühe nädala möödudes. Amitriptülliini/nortriptülliini annuseid tuleb vajadusel kohandada.

Amfoteritsiin B

Samaaegne flukonasooli ja amfoteritsiin B manustamine normaalse ning puuduliku immuunsusega infitseerunud hiirtele andis järgmised tulemused: väike aditiivne seenevastane toime *C. albicans* süsteemsete infektsioonide puhul, koostoimed puudusid intrakraniaalse *Cryptococcus neoformans* infektsioonide korral ning kahe ravimi antagonism leiti *A. fumigatus* süsteemsete infektsioonide korral. Nendest uuringutest leitud tulemuste kliiniline olulisus ei ole teada.

Antikoagulandid

Sarnaselt teiste asoolidega, on turuletulekujärgselt teatatud flukonasooli koos varfariiniga saanud patsientidel hemorraagiatega (verevalumid, ninaverejooks, seedetrakti verejooks, veri uriinis ja veriroe) seoses protrombiiniaja pikenemisega. Flukonasooli ja varfariini koosmanustamisel pikenes protrombiiniaeg kuni kahekordseks, tõenäoliselt seoses varfariini metabolismi pärssimisega CYP2C9 poolt. Patsientidel, kes saavad samal ajal flukonasooliga kumariini või indanediooni tüüpi antikoagulante tuleb hoolikalt jälgida protrombiini aega. Vajalik võib olla antikoagulandi annuse kohandamine.

Bensodiasepiinid (lühitoimelised), nt midasolaam, triasolaam

Samaaegne flukonasooli ja midasolaami suukaudne manustamine suurendas oluliselt midasolaami kontsentratsiooni ja psühhomotoorset toimet. Samaaegsel 200 mg flukonasooli ja 7,5 mg midasolaami suukaudsel manustamisel suurenesid midasolaami AUC ja poolväärtusaeg vastavalt 3,7 ja 2,2 korda. Samaaegsel 200 mg flukonasooli ja 0,25 mg triasolaami suukaudsel manustamisel suurenesid triasolaami AUC ja poolväärtusaeg vastavalt 4,4 ja 2,3 korda. Samaaegsel kasutamisel koos flukonasooliga on ilmnenud triasolaami võimendunud ja pikenenud toime. Kui flukonasooliga ravitud patsientidel on vajalik samaaegne ravi bensodiasepiiniga, tuleb kaaluda bensodiasepiini annuse vähendamist ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Karbamasepiin

Flukonasool pärssib karbamasepiini metabolismi ning täheldatud on karbamasepiini sisalduse 30% suurenemist seerumis. Esineb risk karbamasepiini toksilisuse tekkeks. Vajalik võib olla karbamasepiini annuste kohandamine, olenevalt kontsentratsiooni väärtustest/toimetest.

Kaltsiumikanali blokaatorid

Teatud kaltsiumikanali antagonistid (nifedipiin, isradipiin, amlodipiin, verapamiil ja felodipiin) metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel. Flukonasool võib suurendada kaltsiumikanali antagonistide süsteemset ekspositsiooni. Soovitav on jälgimine kõrvaltoimete suhtes.

Tselekoksiib

Flukonasooli (200 mg ööpäevas) ja tselekoksiibi (200 mg) samaaegsel võtmisel suurenesid tselekoksiibi C_{max} ja AUC vastavalt 68% ja 134% võrra. Flukonasooliga kombineerimisel võib olla vajalik tselekoksiibi annuse vähendamine poole võrra.

Tsüklofosfamiid

Tsüklofosfamiidi ja flukonasooli kombineeritud ravi tagajärjel suureneb seerumis bilirubiini- ja kreatiniinisaldus. Kombinatsiooni võib kasutada, kui arvestatakse plasma suurenenud bilirubiini- ja kreatiniinisaldusega seotud riske.

Fentanüül

Teatatud on ühest surmaga lõppenud juhust, mis võib olla seotud fentanüüli ja flukonasooli koostoimetega. Peale selle näitas uuring vabatahtlikega, et flukonasool pikendas fentanüüli eliminatsiooni märkimisväärselt. Fentanüüli kontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada hingamise pärssumist. Võimaliku hingamise pärssumise riski tõttu peab patsiente hoolikalt jälgima. Vajalik võib olla fentanüüli annuste kohandamine.

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid

Müopaatia ja rabdomüolüüsi risk suureneb, kui flukonasooli manustatakse koos CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, nagu atorvastatiin ja simvastatiin, või CYP2C9 vahendusel metaboliseeruvate inhibiitoritega, nt fluvastatiiniga. Kui samaaegne ravi on vajalik, tuleks patsienti jälgida müopaatia ja rabdomüolüüsi sümptomite suhtes ning jälgida kreatiini kinaasi. HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid tuleb ära jätta, kui täheldatakse märkimisväärsed kreatiini kinaasi sisalduse suurenemist või diagnoositakse või kahtlustatakse müopaatia/rabdomüolüüsi.

Ibrutiniib

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid, nagu flukonasool, suurendavad ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni ja võivad suurendada toksilisuse riski. Kui koos manustamist ei saa vältida, tuleb inhibiitori kasutamise ajal ibrutiniibi annust vähendada 280 mg-ni üks kord ööpäevas (kaks kapslit) ja patsienti hoolikalt jälgida.

Ivakaftoor

Manustamisel koos ivakaftooriga (tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (CFTR) võimendaja) suurenes ivakaftoori ekspositsioon 3 korda ja hüdroksümetüül-ivakaftoori (M1) ekspositsioon 1,9 korda. Patsientidel, kes võtavad samal ajal mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid, näiteks flukonasooli ja erütromütsiini, on soovitatav ivakaftoori annust vähendada 150 mg-ni üks kord ööpäevas.

Olapariib

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid, nagu flukonasool, põhjustavad olapariibi plasmakontsentratsiooni suurenemist, mistõttu samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Kui kombinatsioon on vältimatu, tuleb olapariibi annust piirata 200 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Immunosupressandid (sh tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus)

Tsüklosporiin

Flukonasool suurendab oluliselt tsüklosporiini AUC-d ja kontsentratsiooni. Samaaegsel 200 mg flukonasooli ja tsüklosporiini (2,7 mg/kg ööpäevas) manustamisel suurenes tsüklosporiini AUC 1,8 korda. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kui tsüklosporiini annuseid vähendatakse tsüklosporiini kontsentratsiooni alusel.

Everoliimus

Kuigi *in vivo* või *in vitro* uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasool suurendada everoliimuse kontsentratsiooni CYP3A4 pärssimise kaudu.

Siroliimus

Flukonasool suurendab siroliimuse sisaldust vereplasmas, pärssides siroliimuse metabolismi CYP3A4 vahendusel ning P-glükoproteiini. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kui kohandada siroliimuse annuseid toime/kontsentratsioonide alusel.

Takroliimus

Flukonasool võib suurendada suukaudse takroliimuse sisaldust seerumis kuni 5 korda, sest pärstakse takroliimuse CYP3A4 vahendatud metabolismi soolestikus. Veenisiselt manustatud takroliimuse puhul ei ole täheldatud olulisi farmakokineetika muutusi. Takroliimuse sisalduse suurenemist on seostatud nefrotoksilisusega. Suukaudselt manustatud takroliimuse annuseid tuleb vähendada sõltuvalt takroliimuse kontsentratsioonist.

Losartaan

Flukonasool pärrib losartaani metabolismi aktiivseks metaboliidiks (E-3174), millest tuleneb enamik losartaanraviga tekkivast angiotensiin II retseptori antagonismist. Patsientide vererõhku tuleb pidevalt jälgida.

Metadoon

Flukonasool võib suurendada metadooni sisaldust seerumis. Vajalik võib olla metadooni annuseid kohandada.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVAd)

Samaaegsel manustamisel koos flukonasooliga suurenesid flurbiprofeeni C_{max} ja AUC vastavalt 23% ja 81% võrra, võrreldes flurbiprofeeni manustamisega ainsa ravimina. Sarnaselt suurenesid farmakoloogiliselt aktiivse isomeeri [S-(+)-ibuprofeeni] C_{max} ja AUC vastavalt 15% ja 82% võrra, kui flukonasooli manustati koos ratseemilise ibuprofeeniga (400 mg), võrreldes ainult ratseemilise ibuprofeeni manustamisega.

Kuigi spetsiifilisi uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasool suurendada ka teiste CYP2C9 vahendusel metaboliseeruvate MSPVA-de (nt naprokseen, lornoksikaam, meloksikaam, diklofenak) süsteemset ekspositsiooni. Soovitav on MSPVA-dega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse sagedasem jälgimine. Vajalik võib olla MSPVA-de annuste kohandamine.

Fenütoiin

Flukonasool pärsib fenütoiini metabolismi maksas. Samaaegne korduv 200 mg flukonasooli ja 250 mg fenütoiini veenisine manustamine suurendas fenütoiini AUC₂₄ 75% võrra ja C_{min} 128% võrra. Koos manustamisel tuleks jälgida fenütoiini sisaldust seerumis, et hoida ära fenütoiini toksilisus.

Prednisoon

Teatatud on ühest juhust, kus siiratud maksaga patsienti raviti prednisooniga ja tal tekkis äge neerupealise koore puudulikkus, kui kolmekuuline flukonasooliga ravi katkestati. Flukonasooli ärajätmine põhjustas eeldatavalt suurenenud CYP3A4 aktiivsuse, mis viis prednisooni metabolismi suurenemisele. Pikaajalist flukonasooliga- ja prednisooniga ravi saavaid patsiente tuleb pärast flukonasooli ärajätmist hoolikalt jälgida neerupealise koore puudulikkuse osas.

Rifabutiin

Flukonasool suurendab rifabutiini sisaldust seerumis, suurendades rifabutiini AUCd 80%. Teatatud on uveidi juhtudest patsientidel, kellele on samaaegselt manustatud flukonasooli ja rifabutiini. Kombineeritud ravi korral tuleb arvestada rifabutiini toksilisuse sümptomitega.

Sakvinaaviir

Flukonasool suurendab sakvinaaviiri AUCd ligikaudu 50%, C_{max} ligikaudu 55% ning vähendab sakvinaaviiri kliirensit ligikaudu 50% seoses sakvinaaviiri maksas aset leidva CYP3A4 metabolismi pärssimisega ning P-glükoproteiini inhibeerimisega. Sakvinaaviiri/ritonaviiri koostoimeid ei ole uuritud ning need võivad olla palju märkimisväärsamad. Vajalik võib olla sakvinaaviiri annuseid kohandada.

Sulfonüüluuread

On näidatud, et flukonasool pikendab tervetel vabatahtlikel samaaegselt manustatud sulfonüüluurea (nt kloorpropamiid, glibenklamiid, glipitsiid ja tolbutamiid) poolväärtusaega seerumis. Samaaegse ravi korral on soovitatav veresuhkrut sagedamini jälgida ning sulfonüüluurea annuseid vastavalt vähendada.

Teofülliin

Platseebokontrolliga koostoime uuringus põhjustas flukonasooli manustamine annuses 200 mg 14 päeva jooksul teofülliooni plasmakliirensi keskmise kiiruse vähenemise 18% võrra. Suurte teofülliooniannustega ravitavaid patsiente või patsiente, kellel on muul põhjusel suurem risk teofülliooni toksilisuse tekkeks, tuleb seoses samaaegse flukonasoolraviga hoolikalt jälgida teofülliooni toksilisuse nähtude suhtes. Kui tekivad toksilisuse sümptomid, tuleb ravi muuta.

Tofatsitiniib

Tofatsitiniibi ekspositsioon suureneb, kui seda manustatakse koos CYP3A4 mõõdukate või CYP2C19 tugevate inhibiitoritega (nt flukonasool). Seetõttu on selliste ravimitega koosmanustamisel soovitatav tofatsitiniibi annust vähendada 5 mg-ni üks kord ööpäevas.

Vinka-alkaloidid

Kuigi uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasool suurendada vinka alkaloidide (nt vinkristiin ja vinblastiin) sisaldust vereplasmas ning tekitada neurotoksilisuse, mis võib olla seotud CYP3A4 pärssiva mõjuga.

A-Vitamiin

Tuginedes ühe patsiendi haigusjuhu teatisele, kus patsient sai kombineeritud ravi all-trans-retiinhappega (A vitamiini happeline vorm) ja flukonasooliga, tekkisid KNS seotud kõrvaltoimed *pseudotumour cerebri* näol, mis möödus flukonasooliga ravi katkestamisel. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kuid meeles tuleb pidada võimalikku KNS-ga seotud kõrvaltoimete teket.

Vorikonasool (CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor)

Samaaegne vorikonasooli (400 mg Q 12 h esimesel päeval ning seejärel 200 mg Q 12 h 2,5 päeva) ja flukonasooli (400 mg esimesel päeval ning seejärel 200 mg Q 24 h 4 päeva) suukaudne manustamine 8 tervele mehele põhjustas vorikonasooli C_{max} ja AUC_{τ} suurenemise vastavalt keskmiselt 57% (90% CI: 20%, 107%) ja 79% (90% CI: 40%, 128%) võrra. Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja manustamissagedust, millega ei kaasneks selline toime, ei õnnestunud määrata. Soovitav on vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine, kui vorikonasooli manustatakse kohe flukonasooli järel.

Zidovudiin

Flukonasool suurendab zidovudiini C_{max} ja AUC näitajaid vastavalt 84% ja 74% võrra seoses suukaudse zidovudiini kliirensi ligikaudu 45%-lise vähenemisega. Zidovudiini poolväärtusaeg suureneb samuti ligikaudu 128% võrra pärast kombinatsioonravi flukonasooliga. Seda kombinatsiooni saavaid patsiente tuleb jälgida zidovudiiniga seotud kõrvaltoimete tekke suhtes. Kaaluda võib zidovudiini annuste vähendamist.

Asitromütsiin

Avatud randomiseeritud kolme rühmaga ristuvast uuringus 18 tervel isikul hinnati asitromütsiini ühekordse 1200 mg suukaudse annuse mõju flukonasooli ühekordse 800 mg suukaudse annuse farmakokineetikale, aga ka flukonasooli mõju asitromütsiini farmakokineetikale. Olulisi farmakokineetilisi koostoimeid flukonasooli ja asitromütsiini vahel ei täheldatud.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

On tehtud kaks farmakokineetika uuringut kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ja flukonasooli korduvate annustega. 50 mg flukonasooli uuringus ei olnud olulist mõju hormoonisisaldusele, samas kui 200 mg ööpäevase annuse puhul suurenesid etinüülöstradiooli ja levonorgestreeli AUC vastavalt 40% ja 24% võrra. Seetõttu on ebatõenäoline, et sellised flukonasooli korduvad annused mõjutaksid kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ainete efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vaatlusuuringu tulemuste kohaselt on esimese trimestri ajal flukonasooliga ravitud naistel suurem raseduse katkemise risk. Täheldatud on erinevaid kaasasündinud hälbeid (sealhulgas brahhütsefaalia, kõrvade düsplaasia, suur eesmine lõge, reieluu kõverdumine ja kodarluu-õlavarreluu sünostoos) lastel, kelle emasid raviti koktsidoidmükoosi tõttu flukonasooli suurte annustega (400...800 mg ööpäevas) 3 kuud või kauem. Nende juhtumite ja flukonasooli kasutamise vaheline seos ei ole selge.

Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Flukonasooli standardannuseid ja lühiajalist ravi ei tohi raseduse ajal ilma tungiva vajaduseta kasutada. Flukonasooli suuri annuseid või pikaajalisi raviskeeme ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud potentsiaalselt eluohtlike infektsioonide puhul.

Andmed mitme tuhande raseda kohta, keda raviti esimesel trimestril flukonasooli kumulatiivse annusega ≤ 150 mg, ei näita loote väärarengute esinemissageduse üldise riski suurenemist. Ühes

suures vaatlevas kohortuuringus seostati suukaudse flukonasooli ekspositsiooni esimese trimestri ajal lihaste ja luustiku väärarengute riski vähesse suurenemisega, mis vastas ligikaudu 1 täiendavale juhule 1000 naise kohta, keda raviti kumulatiivsete annustega ≤ 450 mg, võrreldes naistega, keda raviti paiksete asoolidega, ja ligikaudu 4 täiendavale juhule 1000 naise kohta, keda raviti kumulatiivsete annustega üle 450 mg. Kohandatud suhteline risk oli flukonasooli suukaudse annuse 150 mg puhul 1,29 (95% CI 1,05...1,58) ja flukonasooli üle 450 mg annuse puhul 1,98 (95% CI 1,23...3,17).

Imetamine

Flukonasool eritub rinnapiima ja saavutab sarnase kontsentratsiooni nagu vereplasmas (vt lõik 5.2). Imetamist tohib jätkata pärast flukonasooli annuse 150 mg ühekordset manustamist. Imetamine ei ole soovitatav pärast korduva või suure annuse manustamist.

Arvesse tuleb võtta imetamise positiivset mõju lapse arengule ja tervisele, ema kliinilist vajadust kasutada flukonasooli ning flukonasoolist või ema haiguseisundist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid rinnaga toidetavale lapsele.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid flukonasooli toime kohta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele ei ole läbi viidud. Patsiente tuleb hoiatada, et flukonasooli kasutamise ajal võivad sõidukite juhtimisel või masinate käsitlemisel aeg-ajalt esineda peeringlus või krambid (vt lõik 4.8). Nende nähtude ilmnemisel ei ole sõidukite juhtimine või masinate käsitlemine soovitatav.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini ($> 1/10$) teatatud kõrvaltoimed on peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine,alaniin- ja aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine ja lööve. Flukonasool-raviga seoses on teatatud eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) (vt lõik 4.4).

Ravi ajal flukonasooliga on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest järgmise esinemissagedusega: 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 ($> 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere- ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	Agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired			Anafülaksia	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Vähenenud söögiisu	Hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüpokaleemia	
Psühhiaatrilised häired		Unisus, unetus		
Närvisüsteemi talitluse häired	Peavalu	Krambid, paresteesia, peeringlus, maitsetundlikkuse häired	Värisad	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus		
Südame häired			<i>Torsade de pointes</i> (vt	

			lõik 4.4), QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus		
Maksa ja sapiteede häired	Alaniinaminotrans- feraasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), aspartaataminotrans- feraasi (vt lõik 4.4) aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4).	Kolestaas (vt lõik 4.4), ikterus (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)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve (vt lõik 4.4).	Ravimist tingitud nahareaktsioonid* (vt lõik 4.4), nõgestõbi (vt lõik 4.4), sügelus, suurenenud higistamine	Toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.4), Stevensi-Johnsoni sündroom (vt lõik 4.4), äge generaliseerunud eksantematoos- pustuloos (vt lõik 4.4), eksfoliativne dermatiit, angioödeem, näoturse, alopeetsia	Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kurnatus, haiglane olek, nõrkus, palavik		

*sealhulgas fikseeritud ravimist tingitud nahareaktsioonid

Lapsed

Laste kliiniliste uuringute (kapslid, siirup/suukaudne lahus: välja arvatud genitaalide kandidiaasi näidustus) käigus registreeritud kõrvaltoimete ja laboratoorsete näitajate kõrvalekalded ja nende sagedus oli võrreldav täiskasvanutega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatud on flukonasooli üleannustamisest ja sellega seotud hallutsinatsioonidest ning paranoidsest käitumisest.

Üleannustamise korral sobib sümptomaatiline ravi (toetatavate meetmetega ning vajadusel maoloputusega).

Flukonasooli väljutatakse suures osas uriiniga, võib-olla kiirendab eritumist forsseeritud diurees. Kolmetunnine hemodialüüs vähendab sisaldust vereplasmas ligikaudu 50%.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Flukonasool kuulub triasoolsete seenevastaste ravimite klassi. Selle peamiseks toimemehhanismiks on seeneraku tsütokroom P450 poolt vahendatud 14-alfa-lanosterooli demetüleerimise pärssimine, mis on tähtis etapp seeneraku ergosterooli biosünteesis. 14-alfametüülsteroolide 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 flukonasool testosterooni kontsentratsiooni plasmas meestel ega steroidide kontsentratsioone fertiilses eas naistel. Flukonasooli annused 200...400 mg ööpäevas ei omanud kliiniliselt märkimisväärset toimet endogeensete steroidide sisaldusele ega adrenokortikotroopsest hormoonist stimuleeritud vastusele tervetel meessoost vabatahtlikel. Koostoimeuringud 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 flukonasooli suhtes väiksema tundlikkusega ja *C. krusei* ja *C. auris* on flukonasooli suhtes resistentsed. *In vitro* tingimustes on näidatud, et flukonasool toimib ka sellistesse mikroorganismidesse nagu *Cryptococcus neoformans* ja *Cr. gattii* ning samuti endeemilistesse hallitusseentesse, nagu *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ja *Paracoccidioides brasiliensis*.

Farmakodünaamilised toimed

Loomkatsetes leiti korrelatsioon MIK väärtuste ja tõhususe 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.

Resistentsusmehhanism

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 suur minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK), mis avaldab tõhususele ebasoodsat mõju *in vivo* tingimustes ja kliiniliselt.

On registreeritud superinfektsioonide juhte mõnede teiste *Candida* liikidega peale *C. albicans*'i, mis on sageli flukonasooli suhtes väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*) või resistentsed (nt *C. krusei*, *C. auris*). Selliste infektsioonide korral 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 (Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse kontrolli komitee ja seenevastase tundlikkuse kontrolli alamkomitee) kindlaks määranud flukonasooli piirväärtused *Candida* liikide jaoks (EUCAST-i flukonasooli käsitleva dokumendi versioon 9.0, 2018). 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.

Seentevastane ravim	Liigispetsiifilised piirväärtused (S≤/R>)							Liikidega mitteseotud piirväärtused ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	
Flukonasool	2/4	IE	0,002/32	--	2/4	2/4	IE ¹	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.

¹ ECOFFs nendele liikidele on tavaliselt kõrgem kui *Candida albicans*.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Flukonasooli farmakokineetika on ühesugune nii intravenoosel kui suukaudsel manustamisel.

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub flukonasool hästi ja plasmasisaldus (ning süsteemne bioaadavus) on rohkem kui 90% sisaldusest, mis saavutatakse intravenoosel manustamisel. Toidu samaaegne tarvitamine ei mõjuta suukaudset imendumist. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub 0,5...1,5 tundi pärast manustamist. Plasma kontsentratsioonid on proportsionaalsed annustega. 90% tasakaalukontsentratsioonist saabub 4...5 ööpäevaga, kui iga päev manustatakse üks annus. Löökkannuse manustamine (esimesel päeval kahekordne ööpäevane annus) võimaldab saavutada ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsioonist kahe ööpäevaga.

Jaotumine

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

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

Naha sarvkihis, marrask- ja pärisnahas ning ekriinses higis saavutatakse suurem flukonasooli sisaldus, mis ületab seerumi kontsentratsiooni. 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 üks 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 mõõdukas inhibiitor (vt lõik 4.5). Flukonasool on ka tugev isoensüüm CYP2C19 inhibiitor.

Eritumine

Flukonasooli vereplasma 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.

Patsientide erirühmad

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 imetamise ajal

Farmakokineetika uuringus, mis viidi läbi kümne imetava naisega, kes olid oma laste imetamise ajutiselt katkestanud või selle lõpetanud, hinnati flukonasooli kontsentratsioone vereplasmas ja rinnapiimas 48 tunni jooksul pärast flukonasooli 150 mg üksikannuse manustamist. Flukonasooli rinnapiimas tuvastatav keskmine kontsentratsioon moodustas ema vereplasmas olevast kontsentratsioonist ligikaudu 98%. Keskmine maksimaalne kontsentratsioon rinnapiimas 5,2 tundi pärast annustamist oli 2,61 mg/l. Keskmisel maksimaalsel rinnapiimas täheldataval kontsentratsioonil põhinev imiku hinnanguline rinnapiimast saadav keskmine flukonasooli annus on 0,39 mg/kg ööpäevas (eeldusel, et imik tarbib ööpäevas rinnapiima keskmiselt 150 ml/kg), mis moodustab ligikaudu 40% vastsündinute (< 2 nädala vanuste laste) soovituslikust annusest või 13% imikutele soovitatavast annusest limaskestade kandidiaasi puhul.

Farmakokineetika lastel

Farmakokineetika andmeid uuriti 113 lapsel 5 uuringus - 2 ühekordse annusega uuringus, 2 mitme annusega uuringus ning ühes uuringus enneaegsetel. 1. uuringust saadud andmed ei olnud interpreteeritavad, sest uuringu käigus muudeti ravimivormi. Lisaandmed olid saadaval eriloaga ravimite kasutamisel kliinilises uuringus. Pärast 2...8 mg/kg flukonasooli manustamist lastele vanuses 9 kuud kuni 15 aastat leiti 1 mg/kg annuse ühiku kohta AUC ligikaudu 38 µg·h/ml. Flukonasooli mitmete annuste manustamisel oli keskmine vereplasma eliminatsiooni poolväärtusaeg vahemikus 15 kuni 18 tundi ning jaotusruumala ligikaudu 880 ml/kg. Pärast ühekordset annust oli flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg suurem - ligikaudu 24 tundi. See on võrreldav flukonasooli vereplasma eliminatsiooni poolväärtusajaga pärast ühekordset 3 mg/kg i.v. manustamist lastele vanuses 11 päeva kuni 11 kuud. Jaotusruumala selles eärühmas oli ligikaudu 950 ml/kg.

Flukonasooli kogemused vastsündinutel on piiratud enneaegsetel vastsündinutel tehtud farmakokineetika uuringutega. Keskmine vanus esimese annuse ajal oli 24 tundi (vahemikus 9...36 tundi) ning keskmine sünnikaal oli 0,9 kg (vahemikus 0,75...1,1 kg) 12 enneaegsel vastsündinul keskmise gestatsiooniajaga ligikaudu 28 nädalat. Seitse patsienti läbis täieliku protokoll - maksimaalselt manustati viis 6 mg/kg flukonasooli infusiooni iga 72 tunni järel. Keskmine poolväärtusaeg (tundides) oli 74 (vahemikus 44...185) 1. päeval, mis vähenes aja jooksul keskmise näitajani 53 (vahemikus 30...131) 7. päeval ja 47 (vahemikus 27...68) 13. päeval. Kontsentratsioonikõvera alune pindala (mikrogramm·h/ml) oli 271 (vahemik 173...385) 1. päeval ja suurenes keskmise väärtuseni 490 (vahemik 292...734) 7. päeval ja vähenes keskmise väärtuseni 360 (vahemik 167...566) 13. päeval. Jaotusruumala (ml/kg) oli 1183 (vahemik 1070...1470) 1. päeval ja suurenes aja jooksul keskmise väärtuseni 1184 (vahemik 510...2130) 7. päeval ja 1328 (vahemik 1040...1680) 13. päeval.

Farmakokineetika eakatel patsientidel

Kahekümne kahel F65-aastasel patsiendil viidi ühekordse suukaudse flukonasooli annusega 50 mg läbi farmakokineetiline uuring. Kümme patsienti said kaasuvalt ravi diureetikumidega. Suurim plasmakontsentratsioon C_{max} (1,54 mikrogrammi/ml) saabus 1,3 tundi pärast manustamist. Keskmine 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 kreatiniini kliirens (74 ml/min), muutumatul kujul uriiniga eritatud ravimi osakaal (0...24 tundi, 22%) ja flukonasooli hinnanguline renaalne kliirens (0,124 ml/min/kg) oli eakatel patsientidel suurem kui noortel vabatahtlikel. Seega näib flukonasooli jaotumise muutus eakatel patsientidel olevat seotud vanemate patsientide populatsioonile iseloomuliku neerufunktsiooni halvenemisega.

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, suurenes hepatotsellulaarsete adenoomide esinemissagedus.

Mutageensus

Koos flukonasooli metaboolse aktivatsiooniga või selle puudumisel, olid mutageensuse testid negatiivsed nelja *Salmonella typhimurium* tüvega ja hiire lümfoomi L5178Y süsteemiga. Tsütogeneetilised uuringud *in vivo* (hiire luuüdirakud, pärast flukonasooli suukaudset manustamist) ja *in vitro* (1000 mikrogrammi/ml flukonasooli 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 poegimine ja samas täheldati mõnedel emasloomadel intavenoossete annuste 20 mg/kg ja 40 mg/kg korral düstookiat ja sünnitustegevuse pikenemist. Kõrvalekalded sünnitegevuses kajastusid surnult sündide väheses sagenemises ja sünnitusjärgse elulemuse vähenemises nende annuste korral. Mõju rottide sünnitegevusele seletub liigispetsiifilise omadusega, mis seisneb östrogeenide sisalduse vähenemises flukonasooli suurte annuste toimetel. Sellist hormoonide tasakaalu muutust ei ole täheldatud flukonasooliga ravitud naistel (vt lõik 5.1).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Kolloidne ränidioksiid, veevaba

Magneesiumstearaat

Naatriumlaaurüülsulfaat

Kapsli kest

50 mg:

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Indigokarmiin (E132)

150 mg:

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumfooliumist blisterpakendid.

Pakendi suurused

50 mg: 3, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 ja 100 kõvakapslit.

150 mg: 2, 4 ja 6 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Flunoc 50 mg: 432204

Flunoc 150 mg: 432004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 6.02.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 6.02.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuli 2021