

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mycosyst 150 mg, kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg flukonasooli.

INN. *Fluconazolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks kõvakapsel sisaldab 148,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Kapsli sisu: valge pulber.

Coni-Snap kõva želatiinkapsel suurusega nr 1, ülemine osa läbipaistmatu sinine, alumine osa läbipaistmatu valge.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Mycosyst on näidustatud seeninfektsioonide raviks (vt lõik 5.1).

Mycosyst on näidustatud täiskasvanutel järgmistel juhtudel:

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

Mycosyst on näidustatud täiskasvanutel profülaktikaks järgmistel juhtudel:

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

Mycosyst on näidustatud ajalistele vastsündinutele, imikutele, väikelastele, lastele ja noorukitele vanuses 0...17 aastat:

Mycosyst'i kasutatakse limaskestade kandidiaasi (orofarüంగాalsed, ösofageaalsed), invasiivse kandidiaasi ja krüptokokkmeningiidi raviks ning kandidiaaside profülaktikaks immuunosupresseeritud patsientidel. Mycosyst'i võib kasutada säilitusraviks, et hoida ära krüptokokkmeningiidi retsidiiveerumist lastel, kellel on kõrge risk taastekkeks (vt lõik 4.4).

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

Seentevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid ravijuhiseid.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

Annuse määramisel tuleb lähtuda seeninfektsiooni iseloomust ja raskusastmest.

Mitmekordset manustamist vajavate infektsioonide korral peab ravi jätkuma nii kaua, kuni kliinilised näitajad või laboratoorsete testide tulemused näitavad aktiivse seeninfektsiooni taandumist. Ravi liiga lühike kestus võib põhjustada infektsiooni taastekkimist.

### *Täiskasvanud*

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

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

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

\*Vajadusel tuleb sobiliku annuse saamiseks kasutada sama toimeainet sisaldavat alternatiivset ravimit.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

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

##### *Neerukahjustus:*

Mycocyst eritub muutumatul kujul peamiselt uriiniga. 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%
Hemodialüüsil	100% pärast iga hemodialüüsi

Hemodialüüsipatsiendid peaksid saama 100% soovitud annusest pärast hemodialüüsi; patsiendid, kes ei saa dialüüsi, peaksid saama vähendatud annuse, 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. Mycosyst'i 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:*

<b>Näidustus</b>	<b>Annustamine</b>	<b>Soovitused</b>
- Limaskestade kandidiaas	Algannus: 6 mg/kg. Järgnev annus: 3 mg/kg üks kord ööpäevas	Esimesel päeval võib kasutada algannust, et saavutada tasakaalukontsentratsioon kiiremini.
- Invasiivne kandidiaas - Krüptokokkmeningiit	Annus: 6...12 mg/kg üks kord ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
- Säilitusravi krüptokokkmeningiidi retsidiivi vältimiseks lastel, kellel on kõrge risk taastekkeks.	Annus: 6 mg/kg üks kord ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
- Kandidiaaside profülaktika immuunsüsteemi häiretega patsientidel	Annus: 3...12 mg/kg üks kord ööpäevas	Sõltuvalt indutseeritud neutroopenia 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).

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

#### Manustamisviis

Mycosyst'i võib manustada kas suukaudselt (kapslid) või veenisisesel infusioonina (infusioonilahus), manustamisviis sõltub patsiendi kliinilisest seisundist. Üleminekul intravenoosselt manustamiselt suukaudsele manustamisele või vastupidi ei ole vajadust ööpäevast annust muuta.

Arstid peavad määrama kõige sobivama ravimvormi ja tugevuse vastavalt vanusele, kehakaalule ja annusele. Kapsel ei ole sobiv ravimvorm kasutamiseks imikutel ja väikelastel. Sellele vanuserühmale sobivad flukonasooli suukaudsed lahused.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt ja manustamine ei sõltu toidust.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, teiste asoolide või lõigus 6.1 loetletud ravimi mis tahes abiaine suhtes.

Koostoimeuuringu põhjal on 400 mg või suuremate Mycosyst'i ööpäevaste annuste korduvmanustamine vastunäidustatud samaaegselt terfenadiiniga. Flukonasooli kasutamine samaaegselt koos teiste teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 vahendusel, nagu tsisapriid, astemisool, pimosiid, kinidiin ja erütromütsiin, on vastunäidustatud (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

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

##### Tinea capitis

Lastel on uuritud flukonasooli *Tinea capitis*'e ravis. See ei osutunud paremaks griseofulviinist ja üldine edukuse tase oli madalam kui 20%. Seetõttu ei tohiks Mycosyst'i kasutada *Tinea capitis*'e raviks.

##### Krüptokokoos

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

##### Sügavad endeemilised mükoosid

Flukonasooli toime kohta muude endeemiliste mükooside vormide kohta, nagu *parakoktsidioidmükoos*, *limfokutaanne sporotrihoos* ja *histoplasmoos* on piiratud andmed, mistõttu on raske anda annustamise soovitusi.

##### Neerud

Mycosyst'i manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.2).

##### Neerupealiste puudulikkus

Ketokonasool põhjustab teadaolevalt neerupealiste puudulikkust, seda on harvadel juhtudel täheldatud ka flukonasooli kasutamisel. Samaaegse prednisoonraviga seotud neerupealiste puudulikkuse kohta vt lõik 4.5.

##### Maks ja sapiteed

Mycosyst'i manustamisel maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Flukonasooli on seostatud raske maksatoksilisuse harvade juhtudega, millega on kaasnenud surmajuhtumeid, eeskätt patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud raskeid tervisehäireid. Flukonasooliga seotud maksatoksilisuse korral ei ole täheldatud mingit seost ööpäevase koguannuse suuruse, ravi kestuse, patsiendi soo ega vanusega. Flukonasooli maksatoksilisus on tavaliselt olnud möödud pärast ravi katkestamist.

Patsiente, kellel tekivad flukonasoolravi ajal kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, tuleb jälgida seoses raskema maksakahjustuse arenemise ohuga. Patsiente tuleb informeerida tõsisele maksakahjustusele viitavate sümptomite tekkest (oluline asteenia, anoreksia, püsiv iiveldus, okendamine ja kollatõbi). Flukonasoolravi tuleb otsekohe katkestada ning patsient peaks konsulteerima oma arstiga.

##### Kardiovaskulaarne süsteem

Mõningaid asoole, sealhulgas ka flukonasooli, on seostatud QT-intervalli pikenemisega elektrokardiogrammis. Flukonasool põhjustab QT-intervalli pikenemist kaaliumkanali voo inhibeerimise kaudu. Teiste ravimite (nagu amiodaroon) poolt põhjustatud QT-intervalli pikenemine võib olla võimendatud tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 inhibeerimise tõttu.

Turuletulekujärgsetes ohutusuuringutes on väga harva täheldatud flukonasooli võtvatel patsientidel QT-intervalli pikenemist ja *torsade de pointes*'i. Kõikidel neil juhtudel oli tegemist raskelt haigete patsientidega, kellel oli mitu kaasuvat riskitegurit, nagu struktuuriline südamehaigus, elektrolüütide tasakaaluhäired ja samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võisid südamerütmihäirete tekkele kaasa aidata. Hüpokaleemia ja kaugelearenenud südamepuudulikkusega patsientidel esineb suurenenud risk eluohtlike ventrikulaarsete arütmiate ja *torsade de pointes*'i tekkeks.

Eelpool nimetatud proarütmiliste seisunditega patsientide puhul tuleb Mycosyst'i manustamisel olla ettevaatlik.

Vastunäidustatud on koosmanustamine ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli ja mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 vahendusel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

#### Halofantriin

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

#### Dermatoloogilised reaktsioonid

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

#### Ülitundlikkus

Harva on esinenud anafülaksiat (vt lõik 4.3).

#### Tsütokroom P450

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

#### Terfenadiin

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

#### Abiained

Mycosyst sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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

Flukonasooli samaaegne kasutamine koos allpool toodud ravimitega on vastunäidustatud:

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

*Terfenadiin:* Terfenadiini ja asoolide koosmanustamisel esines tõsiseid südame rütmihäireid lisaks QTc-intervalli pikenemisele, mille uurimiseks viidi läbi koostoimeuuringud. Uuringus, milles manustati flukonasooli 200 mg ööpäevas, ei ilmnunud QTc-intervalli pikenemist. Teises uuringus, milles manustati 400 ja 800 mg flukonasooli ööpäevas, selgus, et flukonasool, manustatuna annuses 400 mg või rohkem ööpäevas, tõstab koosmanustamise korral tunduvalt terfenadiini sisaldust plasmas. Flukonasooli kasutamine annustes 400 mg või rohkem samaaegselt terfenadiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Flukonasooli 400 mg-st väiksemate annuste ööpäevasel manustamisel koos terfenadiiniga tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

*Astemisool:* Flukonasooli ja astemisooli samaaegne manustamine võib vähendada astemisooli kliirensit. Sellest tulenev astemisooli plasmakontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada QT-intervalli pikenemise ning harvadel juhtudel kutsuda esile *torsade de pointes*'i. Flukonasooli ja astemisooli samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Pimosiid:* Ehkki *in vitro* ega *in vivo* uuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasooli ja pimosiidi samaaegne manustamine inhibeerida pimosiidi metabolismi. Sellest tulenev pimosiidi plasmakontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada QT-intervalli pikenemise ning harva kutsuda esile *torsade de pointes*'i. Flukonasooli ja pimosiidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Kinidiin:* Ehkki *in vitro* ega *in vivo* uuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasooli ja kinidiini samaaegne manustamine inhibeerida kinidiini metabolismi. Kinidiini kasutamist on seostatud QT-intervalli pikenemise ja harva *torsade de pointes*'i tekkimisega. Flukonasooli ja kinidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

*Erütromütsiin:* Flukonasooli ja erütromütsiini samaaegsel manustamisel võib suurened kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli pikenemine, *torsade de pointes*) ja selle tagajärjel tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Flukonasooli ja erütromütsiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Flukonasooli samaaegne kasutamine koos järgmiste ravimitega ei ole soovitatav:

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

Flukonasooli samaaegne kasutamine ravimitega, mille puhul tuleb olla ettevaatlik:

*Amiodaroon:* flukonasooli ja amiodarooni samaaegne manustamine võib suurendada QT-intervalli pikenemise riski. Kui on vajalik flukonasooli ja amiodarooni samaaegne kasutamine, tuleb olla ettevaatlik, eriti flukonasooli suurte annuste korral (800 mg).

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

*Teiste ravimite mõju flukonasoolile*

*Rifampitsiin:* Flukonasooli ja rifampitsiini koosmanustamisel vähenes flukonasooli AUC 25% ja poolväärtusaeg 20%. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel tuleb kaaluda flukonasooli annuse suurendamist.

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

*Hüdroklorotiasiid:* Farmakokineetilise koostoime uuringus põhjustas hüdroklorotiasiidi korduv manustamine flukonasooli saavatel tervetel vabatahtlikel flukonasooli plasmakontsentratsiooni 40%-lise suurenemise. Sellise ulatusega toime tõttu ei ole samaaegset diureetilist ravi saavatel patsientidel tingimata vajalik flukonasooli annust vähendada.

*Flukonasooli mõju teistele ravimitele*

Flukonasool on tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide 2C9 ja 3A4 mõõduka tugevusega inhibiitor. Flukonasool on ka isoensüüm CYP2C19 tugevatoimeline inhibiitor. Lisaks allpool nimetatud täheldatud koostoimetele võib samaaegsel manustamisel koos flukonasooliga suurened ka teiste



CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioon. Seetõttu tuleb nende ravimite kasutamisel samaaegselt flukonasooliga olla ettevaatlik ja patsienti hoolikalt jälgida. Flukonasooli pika poolväärtusaja tõttu püsib ensüümide aktiivsust inhibeeriv toime veel 4...5 päeva pärast ravi lõpetamist flukonasooliga (vt lõik 4.3).

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

*Amitriptülliin, nortriptülliin:* Flukonasool tugevdab amitriptülliini ja nortriptülliini toimet. Kombinatsioonravi alustamisel ja ühe nädala möödudes pärast ravi alustamist on soovitatav määrata 5-nortriptülliini ja/või S-amitriptülliini tase. Vajaduse korral tuleb amitriptülliini/nortriptülliini annust kohandada.

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

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

*Bensodiasepiinid (lühitoimelised), nt midasolaam, triasolaam:* Suukaudse midasolaami samaaegsel manustamisel flukonasooliga suureneb midasolaami kontsentratsioon ning tugevneb selle psühhomotoorsne toime. 200 mg flukonasooli ja 7,5 mg midasolaami suukaudne koosmanustamine suurendas midasolaami AUC-d 3,7-kordselt ja poolväärtusaega 2,2-kordselt. Flukonasooli ja triasolaami suukaudsel koosmanustamisel annustes vastavalt 200 mg ja 0,25 mg, suurenes triasolaami AUC 4,4-kordselt ja poolväärtusaeg 2,3-kordselt. Samaaegsel kasutamisel koos flukonasooliga, täheldati triasolaami potentseeritud ja prolongeeritud toimet. Kui flukonasoolravi saav patsient vajab samaaegselt ravi ka mõne bensodiasepiiniga, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning kaaluda bensodiasepiini annuse vähendamist.

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

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

*Tselekoksiib:* Tselekoksiibi (200 mg) ja flukonasooli (200 mg ööpäevas) samaaegsel manustamisel suureneb tselekoksiibi C<sub>max</sub> 68% võrra ja AUC 134% võrra. Samaaegsel kasutamisel koos flukonasooliga võib olla vajalik tselekoksiibi annuse vähendamine poole võrra.

*Tsüklofosfamiid:* Tsüklofosfamiidi ja flukonasooli samaaegsel kasutamisel suurenevad seerumi bilirubiini- ja kreatiniinikontsentratsioonid. Neid ravimeid võib koos kasutada, kui võetakse arvesse seerumi bilirubiini- ja kreatiniinisalduse suurenemise ohtu.

**Fentanüül:** Fentanüüli ja flukonasooli võimalikust koostoimest tingituna on teatatud ühest fentanüüli intoksikatsioonist põhjustatud surmajuhtumist. Ka tervetel vabatahtlikel leiti, et flukonasool pikendab oluliselt fentanüüli eliminatsiooniaega. Fentanüüli suurenenud plasmakontsentratsioon võib põhjustada hingamise pärssumise. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimaliku respiratoorse depressiooni riski suhtes. Vajalik võib olla fentanüüli annuse kohandamine.

**HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid:** Flukonasooli samaaegsel manustamisel koos CYP3A4 (nt atorvastatiin ja simvastatiin) või CYP2C9 (nt fluvastatiin) poolt metaboliseeritavate HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, suureneb müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk. Kui samaaegne ravi nii flukonasooli kui HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga on vajalik, tuleb patsienti jälgida müopaatia ja rabdomüolüüsi sümptomite suhtes ning kontrollida kreatiniinkinaasi plasmasisaldust. Kreatiniinkinaasi plasmasisalduse olulise suurenemise või müopaatia/rabdomüolüüsi diagnoosimise või kahtluse korral tuleb ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega lõpetada.

**Olapariib:** CYP3A4 mõõduka tugevusega inhibiitorid nagu flukonasool suurendavad olapariibi plasmakontsentratsiooni, mistõttu ei ole nende kooskasutamine soovitatav. Kui kombinatsiooni vältimine pole võimalik, tohib olapariibi kasutada annuses 200 mg kaks korda ööpäevas.

Immuunosupressandid (nt tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus):

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

**Everoliimus:** Kuigi *in vivo* ja *in vitro* uuringuid pole teostatud, võib flukonasool suurendada everoliimuse plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu.

**Siroliimus:** Flukonasool suurendab siroliimuse plasmakontsentratsiooni tõenäoliselt CYP3A4 ja P-glükoproteiini abil toimuva siroliimuse metabolismi inhibeerimise teel. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kui siroliimuse annust kohandada sõltuvalt koostoime ulatusest/siroliimuse kontsentratsioonist plasmas.

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

**Losartaan:** Samaaegsel kasutamisel pärsib flukonasool losartaani metaboliseerimist aktiivseks metaboliidiks (E-31 74), mistõttu võib väheneda losartaani angiotensin-II retseptoreid blokeeriv toime. Samaaegse ravi korral tuleb pidevalt jälgida patsientide vererõhku.

**Metadoon:** Flukonasool võib suurendada metadooni plasmakontsentratsiooni. Vajalikuks võib osutada metadooni annuse kohandamine.

**Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d):** Flukonasooli manustamisel koos flurbiprofeeniga suurenes flurbiprofeeni  $C_{max}$  23% ja AUC 81% võrra, võrreldes sellega kui flurbiprofeeni manustati üksinda. Samamoodi suurenesid flukonasooli ja ratseemilise ibuprofeeni (400 mg) koosmanustamisel ibuprofeeni farmakoloogiliselt aktiivse isomeeri [S (+) ibuprofeen]  $C_{max}$  15% ja AUC 82% võrra, võrreldes sellega kui ratseemilist ibuprofeeni manustati üksinda.

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

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

**Prednisoon:** Teatatud on ühest koostoime juhtumist, kus prednisoonravi saaval maksatransplantaadiga patsiendil tekkis äge neerupealiste koore puudulikkus, kui kolmekuuline ravi flukonasooliga lõpetati. Flukonasooli manustamise lõpetamine kutsus ilmselt esile CYP3A4 aktiivsuse suurenemise, mis omakorda tõi kaasa prednisooni metabolismi intensiivistumise. Pikaajaliselt prednisoonravi ja flukonasooli saavaid patsiente, tuleb flukonasooli kasutamise lõpetamisel hoolikalt jälgida neerupealiste koore puudulikkuse suhtes.

**Rifabutiin:** Flukonasool suurendab rifabutiini plasmakontsentratsiooni, mis toob endaga kaasa rifabutiini AUC kuni 80%-lise suurenemise. Patsientidel, kellele on korraga manustatud flukonasooli ja rifabutiini, on täheldatud uveiiti. Samaaegse ravi korral flukonasooli ja rifabutiiniga, tuleb arvestada rifabutiini toksilisuse sümptomite tekkevõimalusega.

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

**Sulfonüüluuread:** Flukonasooli toimel pikenes tervetel vabatahtlikel samaaegselt suukaudselt manustatavate sulfonüüluurea preparaatide (nt kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid ja tolbutamiid) poolväärtusaeg. Samaaegsel manustamisel soovitatakse vere glükoosisisaldust sageli jälgida ja sulfonüüluurea preparaatide annuseid vastavalt vähendada.

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

**Tofatsitiniib:** Tofatsitiniibi saadavus suureneb, kui seda manustatakse koos ravimitega, mille samaaegsest manustamisest tuleneb nii CYP3A4 mõõdukas pärssimine kui ka CYP2C19 tugev pärssimine (nt flukonasool). Seetõttu on soovitatav tofatsitiniibi annust vähendada 5 mg-ni üks kord ööpäevas, kui seda manustatakse samaaegselt selliste ravimitega.

**Vinka-alkaloidid:** Ehkki vastavaid koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasool oma CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu suurendada samal ajal manustatavate vinka-alkaloidide (näiteks vinkristiin ja vinblastiin) plasmasisaldust ja põhjustada neurotoksilisust.

**A-vitamiin:** Vastavalt ühele teatatud juhtumile, tekkis ühel patsiendil, kes sai kombinatsioonravi all-trans-retiinhappega (A-vitamiini happeline vorm) ja flukonasooliga, aju pseudotuumor, mis kadus pärast flukonasooli manustamise lõpetamist. A-vitamiini ja flukonasooli võib korraga kasutada, ent tuleb arvestada kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete tekkevõimalusega.

**Vorikonasool (CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor):** Suukaudse vorikonasooli (400 mg iga 12 tunni kohta 1. päeval, seejärel 200 mg iga 12 tunni kohta 2,5 päeva jooksul) ja suukaudse flukonasooli (400 mg 1. päeval, seejärel 200 mg iga 24 tunni kohta 4 päeva jooksul) koosmanustamisel 8-le tervele mehele suurenes vorikonasooli  $C_{max}$  ja  $AUC_t$  keskmiselt vastavalt 57% (90% usaldusvahemik: 20% ja 107%) ja 79% (90% usaldusvahemik: 40% ja 128%). Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või sagedust, mis kõrvaldaksid selle toime, ei ole kindlaks tehtud. Vorikonasooliga seotud kõrvalnähtude jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjest pärast flukonasooli kasutamist.

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

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

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

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

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Vaatlusuuringu tulemuste kohaselt on esimese trimestri ajal flukonasooliga ravitud naistel suurem raseduse katkemise risk.

Lastel, kelle emasid on koktsidioidmükoosi tõttu ravitud flukonasooli suurte annustega (400...800 mg ööpäevas) 3 kuud või kauem, on täheldatud erinevaid kaasasündinud hälbekaid (sh brahhütsefaalia, kõrvade düsplasia, suur eesmine lõge, reieluu kaardumine ja kodarluu-õlavarreluu sünnostosis). Seos nende juhtumite ja flukonasoolravi vahel on ebaselge.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

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

Flukonasooli suuri annuseid ja/või pikaajalisi raviskeeme ei tohi raseduse ajal kasutada, v.a juhul, kui on tegemist potentsiaalselt eluohtlike infektsioonidega.

##### Imetamine

Flukonasool eritub rinnapiima ja kontsentratsioon rinnapiimas on sarnane plasmakontsentratsiooniga (vt lõik 5.2). Imetamist tohib jätkata pärast flukonasooli 150 mg ühekordset manustamist. Pärast flukonasooli korduvat või suure annuses manustamist ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Arvesse tuleb võtta imetamise positiivset mõju arengule ja tervisele, ema kliinilist vajadust kasutada Mycosyst'i ning Mycosyst'ist või ema haigusseisundist tingitud võimalikku kahjulikku mõju 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 või masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Patsiente tuleb hoiatada, et Mycosyst'i võtmine võib põhjustada pearinglust või krampe (vt lõik 4.8) ja neil tuleb soovitada nimetatud sümptomite ilmnemisel autojuhtimisest ning masinate käsitlemisest hoiduda.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini (>1/10) täheldatud kõrvaltoimed on peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus, vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse tõus ja lööve.

Flukonasooli kasutamisel täheldatud alljärgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud 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 ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		Aneemia	Agranulotsütoos, Leukopeenia, Trombotsütopeenia, Neutropeenia	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Anafülaksia	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		Söögiisu vähenemine	Hüperkolesteroleemia, Hüpertriglütserideemia, Hüpokaleemia	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		Somnolentsus, Unetus		
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Krambid, Paresteesia, Pearinglus, Maitsetundlikkuse häired	Treemor	
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>		Peapööritus		
<b>Südame häired</b>			<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhuvalu, Oksendamine, Kõhulahtisus, Iiveldus	Kõhukinnisus, Düspepsia, Kõhupuhitus, Suukuivus		
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4), Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4), Vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse tõus (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)	

<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Lööve (vt lõik 4.4)	Eruptsioon* (vt lõik 4.4), Urtikaaria (vt lõik 4.4), Nahasügelus, Suurenenud higistamine	Toksiline epidermaalnekroolüüs (vt lõik 4.4), <i>Stevensi-Johnsoni</i> sündroom (vt lõik 4.4), Äge generaliseerunud eksantemaatiline pustuloos (vt lõik 4.4), Eksfoliatiivne dermatiit, Angioödeem, Näopiirkonna turse, Alopeetsia	Ravimireaktsioon eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>		Müalgia		
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Väsimus, Halb enesetunne, Asteenia, Palavik		

\*sealhulgas paikne eruptsioon

### Lapsed

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Teatatud on flukonasooli üleannustamisest. Samaaegselt on täheldatud hallutsinatsioone ja paranoilist käitumist.

Üleannustamise ravi on sümptomaatiline (vajadusel võib kasutada toetavat ravi ja maoloputust).

Flukonasool eritub suures ulatuses uriiniga. Diureesi forsseerimine suurendab tõenäoliselt eliminatsiooni. Kolmetunnine hemodialüüs vähendab ravimi kontsentratsiooni plasmas ligikaudu 50% võrra.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: seentevastased 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-alfa-metüülsteroolide kumuleerumine korreleerub sellele järgneva ergosterooli kadumisega seeneraku membraanist ja võib olla vastutav flukonasooli seenevastase toime eest. On täheldatud, et flukonasool toimib suurema spetsiifilisusega seente tsütokroom P450 ensüümsüsteemidesse kui erinevatesse imetajate tsütokroom P450 ensüümsüsteemidesse.

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

#### Tundlikkus *in vitro*

*In vitro* tingimustes on näidatud, et flukonasoolil on seenevastane toime enamike kliiniliselt esinevate *Candida* liikide suhtes (sh *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* on flukonasooli suhtes tundlik, samas kui *C. krusei* on selle suhtes resistentne.

*In vitro* tingimustes on näidatud, et flukonasool toimib ka sellistes mikroorganismides nagu *Cryptococcus neoformans* ja *Cr. gattii* ning samuti endeemilistes hallitusseentes, nagu *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ja *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Farmakokineetiliste/ farmakodünaamiliste omaduste suhe

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 kandidaasi ja vähemal määral kandideemia ravis. Samamoodi on paranemine vähem tõenäoline infektsioonide puhul, mille on põhjustanud flukonasooli kõrgema MIK-ga tüved.

#### Resistentsusmehhanismid

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

On registreeritud superinfektsioonide juhtumeid ka mõnede teiste *Candida* liikidega peale *C. albicans*, mis sageli ei ole flukonasoolile tundlikud (nt *Candida krusei*). Sellistel juhtudel võib osutada vajalikuks mõni alternatiivne seenevastane ravi.

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

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

Seenevastane ravim	Liigispetsiifilised piirväärtused (S≤/R>)					Liikidega mitteseotud piirväärtused A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonasool	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S= tundlik, R= resistentne

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

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

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

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Flukonasooli farmakokineetika on ühesugune nii intravenoosel kui suukaudsel manustamisel.

### Imendumine

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 plasmas saabub 0,5...1,5 tundi pärast tühja kõhuga manustamist. Plasma kontsentratsioonid on proportsionaalsed annustega. 90% tasakaalukontsentratsioonist saabub 4...5 päevaga, kui iga päev manustatakse üks annus. Löökanuse manustamine (esimesel päeval 2-kordne ööpäevane annus) võimaldab saavutada ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsioonist kahe päevaga.

### Jaotumine

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

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

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

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

### Biotransformatsioon

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

### Eritumine

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

### Farmakokineetika neerukahjustuse korral

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



### Farmakokineetika imetamise ajal

Farmakokineetika uuringus, mis viidi läbi kümne imetava naisega, kes olid oma laste imetamise ajutiselt katkestanud või selle lõpetanud, hinnati flukonasooli kontsentratsioone plasmas ja rinnapiimas 48 tunni jooksul pärast flukonasooli 150 mg üksikannuse manustamist. Flukonasooli rinnapiimas tuvastatav keskmine kontsentratsioon moodustas ema plasmas 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

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

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

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

### Farmakokineetika eakatel

Farmakokineetika uuring viidi läbi kahekümne kahel  $\geq 65$ -aastasel patsiendil ühekordse suukaudse flukonasooli annusega 50 mg. Kümme patsienti said kaasvalt 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) olid eakatel patsientidel kõrgemad kui noortel vabatahtlikel. Seega näib flukonasooli jaotumise muutus eakatel patsientidel olevat seotud vanemate patsientide populatsioonile iseloomuliku neerufunktsiooni langusega.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

### Kantserogeensus

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

### Reproduktiivtoksilisus

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 languses nende annuste korral. Mõju rottide sünnitegevusele seletub liigispetsiifilise omadusega, mis seisneb östrogeenide taseme languses flukonasooli kõrgete 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:*

Kolloidne ränidioksiid, veevaba  
Magneesiumstearaat  
Talk  
Povidoon (PVP K 30)  
Maisitärklis  
Laktoosmonohüdraat

#### *Kapsli kest:*

Indigokarmiin (E 132, CI 73015)  
Titaandioksiid (E 171, CI 77891)  
Želatiin

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

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

Kapslid on pakitud lakitud, trükitud, kõvast 20 mikromeetri paksusest alumiiniumfooliumist ja kõvast PVC-fooliumist blistrisse.

Blistris on 1, 2 või 4 kapslit.  
Üks blister on pakitud pappkarpi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitsemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapest  
Ungari

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

364401

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.10.2001  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.10.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Märts 2019