

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MYCOSYST 150 mg, kõvakapsel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 150 mg flukonasooli.

INN. *Fluconazolum*

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

- Suguelundite kandidiaas. Äge ja korduv vaginaalne kandidiaas. Balaniit.
- *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*, *Tinea versicolor* ja *Candida*-infektsioonid nahal.
- Limaskestade kandidiaasid. Siia kuuluvad orofarüingealsed, ösofageaalsed ja mitteinvasiivsed bronhopulmonaalsed infektsioonid, kandiduuria, limaskestade- ja krooniline suuõõne atroofiline kandidiaas (hambaproteesidest põhjustatud suuhaavandid).
- Süsteemne kandidiaas sh kandidemia, dissemineerunud kandidiaas ja teised invasiivsete *Candida*-infektsioonide vormid.
- Krüptokokkoos, sh krüptokokk-meningiit ja muude piirkondade (nt kopsude, naha) infektsioonid.
- Seeninfektsioonid normaalse immuunvastusega ja AIDSi-patsientidel, samuti organtransplantaadiga või muudest põhjustest tingitult immunosupressiooniga patsientidel.
- Säilitusravina, vältimaks krüptokokk-infektsiooni retsidiivi AIDSi-patsientidel.
- Seeninfektsioonide vältimine immuunpuudulikkusega patsientidel, kellel on suurem oht tsütotoksilise kemoterapia või kiiritusravi tagajärjel tekkinud neutropeeniat tõttu seeninfektsioonidesse nakatuda, sh luuüdi transplantatsiooni läbinud patsientidel.

Seentevastaste ravimite määramisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid ravijuhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ööpäevane annus sõltub seennakkuse iseloomust ja raskusastmest.

Selliste infektsioonide korral, mis vajavad mitmekordset manustamist, peab ravi kestma niikaua, kuni kliiniline leid või laboratoorsete testide parameetrid näitavad aktiivse seeninfektsiooni taandumist. Ebapiisava pikkusega raviperiood võib viia ägeda infektsiooni kordumiseni.

Manustamisviisi muutmise korral intravenoossest suukaudseks ei ole vaja flukonasooli ööpäevast annust muuta.

Täiskasvanud

- *Vaginaalne kandidiaas*: 150 mg flukonasooli ühekordse annusena.

- *Nahainfektsioonide*, nagu *Tinea pedis*, *T. corporis*, *T. cruris* ja *Candida*-infektsioonide korral on soovitatav annus 50 mg üks kord ööpäevas või 150 mg üks kord nädalas. Ravi kestus 2...4 nädalat.
- *Limaskestade kandidiaas*:
 Orofarüngeaalne kandidiaas: Tavapärane ööpäevane annus on 50 mg 7...14 päeva vältel. Ravi kestus sõltub kliinilisest vastusest.
 Ösofageaalne kandidiaas, mitteinvasiivne bronhopulmonaalne kandidiaas ja kandiduuria: Tavapärane annus on 50 mg ööpäevas 14...30 päeva vältel.
 Raskete ja eriti tihti korduvate juhtude puhul võib annust suurendada 100 mg-ni.
- *Süsteemne kandidiaas*:
 Tavaliselt tuleb esimesel päeval manustada ühekordne küllastusannus (400 mg) ning seejärel edaspidi 200 mg ööpäevas. Kliinilisest vastusest olenevalt võib annust suurendada 400 mg-ni üks kord ööpäevas. Ravi kestus sõltub kliinilisest toimest, kuid sageli võib see kesta mitu nädalat.
- *Seeninfektsiooni vältimine* luutransplantatsiooni läbivatel või pahaloomulise kasvaja tõttu tsütotoksilist kemoteraapiat või kiiritusravi saavatel immuunsupressiooniga patsientidel: 400 mg üks kord ööpäevas. Ravi tuleb alustada mitu päeva enne oodatava neutroopenia ilmnemist. Ravi tuleb jätkata veel 7 päeva pärast seda, kui neutrofiilide arv on tõusnud $>1 \times 10^9/l$.
- *Krüptokokkmeniingiidi* või muude piirkondade *krüptokokkinfektsioonide* ravi korral :
 Esimesel ööpäeval manustatakse 400 mg, seejärel 200...400 mg ööpäevas. Ravi kestab vähemalt 6...8 nädalat. Krüptokokkmeniingiidi kordumise vältimiseks on soovitatav annus 100...200 mg ööpäevas.
- AIDSi haigetel võib flukonasooli kasutada säilitusravina, vältimaks krüptokokkinfektsiooni retsidiiveerumist.

Lapsed

Kapslid on ebasobivad lastele, kes ei saa ravimeid suu kaudu võtta.

Nagu täiskasvanutel esinevate sarnaste infektsioonide puhul, põhineb ka laste ravi kestus kliinisel ja mükoloogiliste analüüside vastustel. Maksimaalne ööpäevane annus lastel on 400 mg ühekordse päevase annusena ja seda annust ei tohi ületada.

Flukonasooli ei ole soovitatav alla 16-aastastel lastel ja noorukitel kasutada, kuna ravimi efektiivsus ja ohutus ei ole selles vanusegrupis piisavalt tõestatud. Kui alternatiivne ravi puudub, tuleb kasutada allpool soovitatud annuseid.

- Limaskestade kandidiaas: flukonasooli soovitatav annus on 3 mg/kg ööpäevas. Esimesel päeval võib tasakaalukontsentratsiooni kiiremaks saavutamiseks kasutada löökannust 6 mg/kg.
- Süsteemne kandidiaas ja krüptokokkinfektsioon: soovitatakse 6...12 mg/kg ööpäevas sõltuvalt haiguse raskusest.
- Seeninfektsioonide ennetamine neutropeenilistel lastel: 3...12 mg/kg ööpäevas sõltuvalt neutroopenia ulatusest ja kestusest (vt annustamine täiskasvanutel).

Eakad

Kui ei ole neerupuudulikkuse tunnuseid, soovitatakse kasutada tavalisi täiskasvanutele mõeldud annuseid.

Halvenenud neerufunktsiooniga patsiendid (täiskasvanud ja lapsed)

Flukonasool eritub peamiselt muutumatul kujul uriiniga. Kui ravikuur koosneb ühekordsest annusest, ei ole annust vaja muuta.

Flukonasooli korduval manustamisel neerupuudulikkusega patsientidele tuleb esimesel päeval manustada tavapärane vastava näidustuse jaoks soovitatud annus ning seejärel jätkata päevase annusega vastavalt alljärgnevale tabelile.

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Protsent soovitatavast annusest
> 50	100%
≤ 50 (ei kasutata dialüüsi)	50%
Regulaarsel hemodialüüsil	100% pärast igat dialüüsi

Halvenenud neerufunktsiooniga laste jaoks tuleb annust kohandada vastavalt täiskasvanute kohta kehtivatele juhistele ja sõltuvalt neerukahjustuse raskusastmest.

Manustamisviis

Flukonasooli kapslid tuleb tervelt alla neelata ja neid võib võtta söögikordadest sõltumatult.

4.3 Vastunäidustused

Flukonasooli ei tohi kasutada patsientidel, kellel on teadaolev ülitundlikkus flukonasooli, teiste asooli derivaatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Flukonasooli ei tohi kasutada patsientidel, kes võtavad tsisapriidi, terfenadiini või astemisooli (vt lõik 4.5).

Flukonasooli ei tohi kasutada samaaegselt koos teiste ravimitega, mis pikendavad QT-intervalli, nagu pimosiid ja kinidiin.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Harvadel juhtudel (peamiselt raske kaasuva haigusega patsientidel) on teatatud rasket maksatoksilisusest, sealhulgas surmajuhtumid. Mingit seost maksatoksilisuse ja flukonasooli ööpäevase koguannuse, ravi kestuse, patsiendi soo või vanuse vahel ei ole täheldatud. Patsiente, kellel tekivad ravi ajal kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates või kellel on juba algselt maksaensüümide taseme oluline tõus, tuleb hoolikalt jälgida. Kui ravi jätkatakse patsientidel, kelle maksaensüümide väärtused tõusevad flukonasoolravi ajal, tuleb hinnata ravist saadavat kasu raske maksakahjustuse tekkeriski suhtes. Enamikel juhtudel on maksatoksilisus olnud ravi katkestamisel pöörduv.

Mõnesid asoole sh flukonasooli on seostatud QT-intervalli pikenemisega. Ravi ajal flukonasooliga on teatatud *torsade de pointes* harvadest juhtudest. Kuigi flukonasooli kasutamise ja QT-intervalli pikenemise seos ei ole veel kindlaks tehtud, tuleb flukonasooli kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esinevad potentsiaalselt proarütmilised seisundid nagu:

- kaasasündinud või dokumenteeritud omandatud QT-intervalli pikenemine;
- kardiomüopaatia, eriti südamepuudulikkuse olemasolul;
- siinusbradükardia;
- olemasolevad sümptomaatilised arütmiaid;
- samaaegne ravi ravimitega, mis ei metaboliseeru CYP3A4 vahendusel, kuid mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli (vt lõik 4.5).

Elektrolüütide häired, nagu hüpokaleemia, hüpomagneseemia ja hüpokaltseemia, tuleb korrigeerida enne flukonasoolravi alustamist.

Halofantriin pikendab teadaolevalt QT-intervalli soovituslikes terapeutilistes annustes ning on CYP3A4 substraat. Flukonasooli ja halofantriini kooskasutamine ei ole soovitatav.

Harva on patsientidel ravi ajal flukonasooliga arenenud eksfoliatiivsed nahareaktsioonid nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. AIDSi haigetel on suurem kalduvus raskete nahareaktsioonide tekkeks mitmetele ravimpreparaatidele. Kui patsiendil, kellel ravitakse pindmist seeninfektsiooni, tekib lööve, mida võib seostada flukonasooliga, tuleb edasine ravi flukonasooliga katkestada. Kui invasiivse/süsteemse seeninfektsiooniga patsientidel areneb nahalööve, tuleb neid hoolikalt jälgida ning ravi flukonasooliga lõpetada, kui tekivad villilised kahjustused või multiformne erüteem.

Harva on teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest (vt lõik 4.8.).

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, Lappi laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi antud ravimit kasutada.

Fukonasooli annust tuleb vähendada, kui kreatiniini kliirens on alla 50 ml/min (vt lõik 4.2).

Juhul, kui näidustatud on pikaajaline ravi, tuleb fertiilses eas naistel kaaluda sobivate rasestumisvastaste meetmete kasutamist (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsioonid järgmiste ravimitega on vastunäidustatud:

Tsisapriid (CYP3A4 substraat): On olnud teateid südamegevuse häiretest (sealhulgas *torsade de pointes*) patsientidel, kes said flukonasooli samaaegselt koos tsisapriidiga.

Terfenadiin (CYP3A4 substraat): On läbi viidud koostoimeuuringuid patsientidel, kes samaaegselt terfenadiiniga tarvitasid asooliühendeid, kellel esines raskeid südame rütmihäireid sekundaarselt QTc-intervalli pikenemisega. Ühes uuringus, milles flukonasooli manustati 200 mg ööpäevas, ei ilmnenud QTc-intervalli pikenemist. Teine uuring, milles manustati 400 mg ja 800 mg flukonasooli ööpäevas, näitas, et flukonasool annuses 400 mg või rohkem ööpäevas suurendab oluliselt terfenadiini taset plasmas, kui neid kahte ravimit tarvitatakse samaaegselt.

Astemisool (CYP3A4 substraat): Astemisooli üleannused on põhjustanud QT-intervalli pikenemist ja rasket ventrikulaarset arütmiaid, *torsade de pointes*'i ja südame seiskumist. Astemisooli ja flukonasooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud tulenevalt tõsiste (potentsiaalselt eluohtlike) kardiaalsete toimete tekkevõimalusest.

Ravimid, mis mõjutavad flukonasooli metabolismi:

Hüdroklorotiasiid: Farmakokineetilise koostoime uuringus tervete vabatahtlikega, kes said samaaegselt flukonasooli ja mitmeid hüdroklorotiasiidi annuseid, suurenes flukonasooli plasmakontsentratsioon 40% võrra. Taoline toime ei tohiks muuta hädavajalikuks flukonasooli annustamisskeemi muutmist patsientide puhul, keda ravitakse samaaegselt diureetikumidega, kuid ravimi väljakirjutaja peab seda silmas pidama.

Rifampitsiin (CYP450 indutseerija): Flukonasooli ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel väheneb flukonasooli AUC 25% ja poolväärtusaeg 20%. Patsientidel, kes saavad samaaegselt rifampitsiini, tuleks kaaluda flukonasooli annuse suurendamist.

Flukonasooli toime teiste ravimite metabolismile:

Flukonasool on tsütokroom P450 (CYP) isoensüümi 2C9 tugev inhibiitor ja mõõdukas CYP3A4 inhibiitor. Lisaks alltoodud kirjeldatud koostoimetele on olemas risk teiste CYP2C9 või CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite (nt ergotalkaloidid, HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid, kinidiin) plasmasisalduse suurenemiseks, kui neid manustatakse samaaegselt flukonasooliga. Seetõttu tuleb nende kombinatsioonide kasutamisel olla alati ettevaatlik ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Flukonasooli ensüüme pärssiv toime võib tänu flukonasooli pikale poolväärtusajale püsida veel 4...5 päeva pärast flukonasoolravi lõppu.

Alfentaniil (CYP3A4 substraat): 400 mg flukonasooli ja 20 mikrogrammi/kg alfentaniili samaaegsel intravenoosel manustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes alfentaniili AUC₁₀ ligikaudu kaks korda ning kliirens vähenes 55% võrra, tõenäoliselt CYP3A4 inhibeerimise kaudu. Nende kombinatsiooni kasutamisel võib olla vajalik annuste kohandamine.

Amitriptülliin: Mitmetel juhtudel on kirjeldatud amitriptülliini kontsentratsiooni suurenemist ja tritsüklilise toksilisuse sümptomite teket, kui amitriptülliini kasutati kombinatsioonis koos flukonasooliga. Flukonasooli samaaegsel manustamisel nortriptülliiniga, amitriptülliini aktiivse

metaboliidiga, on täheldatud nortriptülliini taseme tõusu. Amitriptülliini toksilisuse riski tõttu tuleb kaaluda amitriptülliini taseme jälgimist ja vajadusel annuse kohendamist.

Antikoagulandid (CYP2C9 substraadid): Flukonasooli kasutamine varfariinravi ajal võib pikendada protrombiini aega kuni kaks korda. See toimub tõenäoliselt selle tõttu, et inhibeeritakse varfariini metabolismi CYP2C9 kaudu. Kumariini derivaate saavatel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida protrombiini aega.

Bensodiasepiinid (CYP3A4 substraadid): Samaaegne 400 mg flukonasooli ja 7,5 mg midasolaami suukaudne manustamine suurendas midasolaami AUC-d ja poolväärtusaega vastavalt 3,7 korda ja 2,2 korda ning tugevdas ka psühhomotoorseid toimeid. 100 mg flukonasooli ööpäevas kasutatuna samaaegselt triasolaamiga annuses 0,25 mg suurendas triasolaami AUC-d ja poolväärtusaega vastavalt 2,5 ja 1,8 korda ning võimendas ja pikendas triasolaami toimet. Kui on vajalik ravida patsiente samaaegselt bensodiasepiini ja flukonasooliga, tuleb kaaluda bensodiasepiini annuse vähendamist. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Kaltsiumikanali antagonistid: CYP3A4 osaleb mõnede dihidropüridiini rühma kuuluvate kaltsiumikanali antagonistide (sealhulgas nifedipiini, isradipiini, nikardipiini, amlodipiini ja felodipiini) metabolismis. Kirjanduses võib leida andmeid väljendunud perifeersetest tursetest ja/või kaltsiumikanali antagonistide suurenenud seerumikontsentratsioonidest itrakonasooli ja felodipiini, isradipiini või nifedipiini samaaegsel kasutamisel. Sellist koostoimet võib eeldada ka teiste triasoolsete seentevastaste ravimitega. Tuleb kaaluda kaltsiumikanali antagonistide annuse vähendamist.

Tselekoksiib: Tselekoksiibiga tehtud kliiniline uuring näitas tselekoksiibi plasmakontsentratsiooni kahekordset tõusu, kui seda manustati samaaegselt koos 200 mg flukonasooliga. Selle koostoime põhjuseks peetakse tsütokroom P450 2C9 kaudu vahendatud tselekoksiibi metabolismi pärssimist. Patsientidel, kes saavad ka flukonasooli, tuleb ravi tselekoksiibiga alustada madalaima soovitatava annusega.

Tsökloporiin (CYP3A4 substraat): Farmakokineetilises uuringus siirdatud neeruga patsientidel, kes said flukonasooli 200 mg ööpäevas ja tsökloporiini 2,7 mg/kg/ööpäevas, tekkis 1,8-kordne tsökloporiini AUC suurenemine ja 55% kliirensi langus. Samaaegse flukonasool-ravi ajal tuleb jälgida tsökloporiini plasmakontsentratsioone.

Didanosiin: Kuigi didanosiini ja flukonasooli koosmanustamisel paistab olevat vähene toime didanosiini farmakokineetikale ja tõhususele, tuleb jälgida reaktsiooni flukonasoolile. Kasuks võib tulla, kui flukonasooli manustatakse veidi aega enne didanosiini manustamist.

Halofantriin (CYP3A4 substraat): Ravimid, mis inhibeerivad CYP3A4, kutsuvad esile halofantriini metabolismi inhibeerimise.

HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid (CYP2C9 või CYP3A4 substraadid): Müopaatia risk suureneb, kui samaaegselt manustatakse asooli tüüpi seentevastaseid preparaate ja HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoreid, mis metaboliseeruvad CYP3A4 kaudu (nt atorvastatiin ja simvastatiin) või CYP2C9 kaudu (nt fluvastatiin). Fluvastatiini ja flukonasooli koostoime tagajärjel võib fluvastatiini kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suurendada kuni 200%. Ettevaatus on nõutud, kui flukonasooli ja HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite samaaegne manustamine osutub vajalikuks. Selle kombinatsiooni puhul võib osutada vajalikuks HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite annuse vähendamine. Patsiente tuleb jälgida müopaatia ja rabdomüolüüsi sümptomite (lihaskrambid, lihaste hellus või nõrkus) suhtes, samuti tuleb jälgida kreatiinkinaasi (CK) tasemeid. Ravi HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega tuleb katkestada, kui CK tase tõuseb märkimisväärselt või kui kahtlustatakse või diagnoositakse müopaatiat või rabdomüolüüsi.

Losartaan (CYP2C9 substraat): Flukonasool inhibeerib losartaani muundumist tema aktiivseks metaboliidiks (E-3174), millest tuleneb enamik losartaanraviga ilmnevast angiotensiin II retseptori antagonismist. Samaaegne ravi flukonasooliga võib viia losartaani kontsentratsiooni suurenemiseni ja aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni vähenemiseni. Patsiente tuleb jälgida, et jätkuvalt kontrollida nende hüpertensiooni.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid: On tehtud kaks farmakokineetilist uuringut kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite ja flukonasooli korduvate annustega. 50 mg flukonasooli ei mõjutanud ühegi hormooni kontsentratsiooni, kuid 200 mg ööpäevas suurendas etinüülöstradioli ja levonorgestreeli AUC-d vastavalt 40% ja 24%. Seega on ebatõenäoline, et flukonasool sellistes annustes halvendab kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste tablettide efektiivsust.

Fenütoin (CYP2C9 substraat): 200 mg flukonasooli manustamine samaaegselt koos 250 mg intravenoosse fenütoiniga suurendas fenütoini AUC-d 75% võrra ja C_{min} 128% võrra. Kui mõlema ravimi samaaegne manustamine on vajalik, tuleb jälgida fenütoini plasmakontsentratsiooni ja korrigeerida fenütoini annust nii, et ravimi tase püsiks terapeutilisel, kuid mittetoksilisel tasemel.

Pimosiid: Ventrikulaarse arütmia tekkerisk on suurenenud, kui flukonasooli kasutatakse samaaegselt koos pimosiidiga.

Prednisoon (CYP3A4 substraat): Ühel prednisooniga ravitud maksasiirdamise läbinud patsiendil tekkis Addisoni kriis, kui katkestati kolm kuud kestnud ravikuur flukonasooliga. Flukonasooli ärajätmine põhjustas CYP3A4 aktiivsuse tõusu viies prednisooni lagundamise suurenemiseni ja Addisoni kriisi tekkeni. Patsiente, kes saavad pikaajalist ravi flukonasooli ja prednisooniga, tuleb hoolikalt jälgida adrenaalse puudulikkuse sümptomite suhtes, kui flukonasoolravi lõpetatakse.

Rifabutiin (CYP3A4 substraat): On täheldatud, et flukonasooli ja rifabutiini samaaegse manustamise tulemuseks on rifabutiini taseme tõus seerumis. Samaaegselt rifabutiini ja flukonasooliga ravitud patsientidel on täheldatud uveiiti. Patsiente, kes saavad samaaegselt rifabutiini ja flukonasooli, tuleb hoolikalt jälgida.

Ritonaviir: Flukonasooli ja ritonaviiri samaaegsel kasutamisel võib ritonaviir põhjustada flukonasooli plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Sakvinaaviir: Sakvinaaviiri plasmakontsentratsioon võib suurened, kui seda kasutatakse samaaegselt flukonasooliga.

Sulfonüüluurea (CYP2C9 substraat): On näidatud, et flukonasool pikendab tervetel vabatahtlikel samaaegselt manustatud sulfonüüluurea tüüpi ravimite (kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid ja tolbutamiid) plasma poolväärtusaega. Flukonasooli ja suukaudseid sulfonüüluurea derivaate võib diabeetikutel samaaegselt kasutada, kuid patsiente tuleb hoiatada võimaliku hüpoglükeemia tekke eest.

Takroliimus ja siroliimus (CYP3A4 substraadid): Samaaegne flukonasooli ja takroliimuse (annuses 0,15 mg/kg kaks korda ööpäevas) manustamine suurendas takroliimuse C_{min} 1,4 ja 3,1 korda, kui flukonasooli annused olid vastavalt 100 mg ja 200 mg. Samaaegselt flukonasooli ja takroliimust saavatel patsientidel on teatatud neerutoksilisusest. Kuigi flukonasooli ja siroliimusega ei ole tehtud koostoime uuringuid, soovatakse siroliimuse tasemeid jälgida, sest vajalikuks võib osutada annuse kohandamine. Patsiente, kes saavad samaaegselt takroliimust või siroliimust ja flukonasooli, tuleb hoolikalt jälgida siroliimuse suurenenud toksilisuse (aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, hüpokaleemia, kõhulahtisus) suhtes.

Teofülliin: Platseebokontrollitud koostoime uuringus põhjustas flukonasooli manustamine annuses 200 mg 14 päeva jooksul teofülliooni keskmise plasmakliirensi languse 18% võrra. Suurte

teofüllüiniannustega ravitavaid patsiente või patsiente, kellel on muul põhjusel suurem risk teofüllüini toksilisuse tekkeks, tuleb samaaegse flukonasoolravi ajal hoolikalt jälgida ja vajadusel teofüllüini annust kohandada.

Trimetrekstaat: Ravimid, mis inhibeerivad P450 ensüümsüsteemi (nagu flukonasool), võivad põhjustada koostoimeid, mis suurendavad trimetrekstaadi plasmakontsentratsioone. Kui trimetrekstaadi ja flukonasooli samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, tuleb hoolikalt jälgida trimetrekstaadi taset seerumis ja trimetrekstaadi toksilisuse ilminguid (luuüdi supressioon, neeru- ja maksafunktsiooni häire, gastrointestinaaltrakti haavandumine).

Zidovudiin: Koostoime uuringud näitasid, et zidovudiini AUC suurenes ligikaudu 20% ja 70% võrra, kui seda võeti samaaegselt flukonasooliga vastavalt annuses 200 mg või 400 mg ööpäevas, tõenäoliselt glükuronidatsiooni pärssimise tõttu. Sellist kombinatsiooni kasutavaid patsiente tuleb kontrollida zidovudiiniga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Farmakodünaamilised koostoimed:

QT-intervalli pikendavad ravimid: Haigusjuhtude andmed näitavad, et flukonasool võib potentsiaalselt kutsuda esile QT-intervalli pikenemise, mis võib viia raske südame rütmihäireni. Patsiente, keda ravitakse samaaegselt flukonasooli ja teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega, tuleb hoolikalt jälgida, sest aditiivset toimet ei saa välistada.

Amfoteritsiin B: *In vitro* ja *in vivo* loomkatsetes on leitud antagonismi amfoteritsiin B ja asooli derivaatide vahel. Imidasoolide toimemehhanismiks on ergosterooli sünteesi pärssimine seente rakumembraanides. Amfoteritsiin B toimib seondudes steroolidega rakumembraanis ja muutes membraani läbilaskvust. Nimetatud antagonismi kliiniline mõju ei ole praegusel ajal teada. Sarnane toime võib tekkida amfoteritsiin B kolesterüülsulfaatkompleksiga.

Koostoime uuringud on näidanud, et flukonasooli imendumises ei esine kliiniliselt olulisi muutusi, kui seda võetakse suu kaudu koos toidu, tsimetidiini või antatsiididega või samaaegselt kiiritusraviga, mida tehakse pärast luuüdi siirdamist.

4.6 Rasedus ja imetamine

Andmed mitmesaja raseda naise ravi kohta flukonasooli standardannustega (alla 200 mg/päevas), manustatuna ühekordse või korduva annusena raseduse esimesel trimestril, ei näita mingeid soovimatuid toimeid lootele.

Lastel, kelle emad said 3 kuud või kauem kestnud ravi flukonasooli suurte annustega (400...800 mg ööpäevas) koktsidioidmükoosi puhul, on täheldatud kaasasündinud hulgiväärarendeid. Ei ole selge, kas nende juhtude ja flukonasooli manustamise vahel on seos või mitte.

Loomkatsed on näidanud teratogeenset toimet (vt lõik 5.3).

Flukonasooli standardannustes ja lühiajaliselt ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Flukonasooli suurtes annustes ja pika aja vältel ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud eluohtlike infektsioonide puhul.

Flukonasool eritub rinnapiima, kus ta saavutab väiksema kontsentratsiooni kui plasmas. Imetamist tohib jätkata pärast flukonasooli standardannuse (200 mg) või väiksema annuse ühekordset kasutamist. Pärast flukonasooli korduvat kasutamist või suurt annust ei ole rinnaga toitmine soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Flukonasooli toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele puudub või on ebaoluline. Siiski tuleb sõidukite juhtimisel või masinate käsitsemisel arvestada, et aeg-ajalt võib esineda peeringlust või krambihooget.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevad raviga seotud kõrvaltoimed ilmsesid 4046 patsiendil, kes kliinilistes uuringutes said flukonasooli 7 päeva või kauem:

Organsüsteemi klass	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	
Immuunsüsteemi häired			Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia	
Psühhiaatrilised häired		Unetus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Krambid, uimasus, düsgeusia, paresteesia, unisus, treemor	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus (<i>vertigo</i>)	
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus	Kõhukinnisus, suukuivus, düspepsia, kõhupuhitus	
Maksa ja sapiteede häired		Kolestaas, maksa nekroos, hepatotsellulaarne kahjustus, ikterus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Hüperhidroos, sügelus	Eksfoliatiivdermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia, väsimus, halb enesetunne, püreeksia	
Uuringud	Aspartaat-aminotransferaasi taseme tõus,alaniin-aminotransferaasi taseme tõus, aluselise fosfataasi taseme tõus veres	Vere bilirubiinisalduse suurenemine	

Kliinilisi kõrvaltoimeid täheldati HIV-i nakatunud patsientidel sagedamini (21%) kui HIV-i mittenakatunud patsientidel (13%). Siiski oli kõrvaltoimete ilmnemislaad HIV-i nakatunud ja HIV-i mittenakatunud patsientidel sarnane.

Tingimustes, kus põhjuslik seos ei ole kindel (nt avatud uuringud, turustamisjärgne kogemus), on esinenud lisaks veel järgmisi kõrvaltoimeid:

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1,000	Väga harv < 1/10 000
Vere ja lümfisüsteemi häired				Leukopeenia, sealhulgas neutropeenia ja agranulotsütoos, trombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired					Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired				Hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüpokaleemia	
Närvisüsteemi häired				Krambid	
Südame häired				<i>Torsade de pointes</i>	
Maksa ja sapiteede häired				Maksapuudulikkus, hepatiit, maksa nekroos	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				Alopeetsia	Angioneurootiline turse, sügelus, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					Näo turse
Uuringud				QT pikenemine elektrokardiogrammil	

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise puhul tuleb rakendada sümptomaatilist ravi koos toetavate abinõude ja vajadusel maoloputusega. Flukonasool eritub peamiselt uriiniga. Forsseeritud mahtdiurees suurendab tõenäoliselt eliminatsiooni. Kolmetunnine hemodialüüsi seanss vähendab taset plasmas ligikaudu 50% võrra.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: seentevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli derivaadid.
ATC-kood: J02AC01

Flukonasool on fungistaatilise toimega triasooli derivaat, mis pärsib spetsiifiliselt seente ergosterooli sünteesi, mille tagajärjel arvatakse tekkivat defektid rakumembraanis. Flukonasool on kõrgelt spetsiifiline seente tsütokroom P-450 ensüümide suhtes. Flukonasooli annused 50 mg ööpäevas 28 päeva jooksul ei ole mõjutanud testosterooni taset seerumis meestel ega steroidide kontsentratsiooni naistel.

Kasutusspektrisse kuuluvad paljud patogeenid, sealhulgas *Candida albicans* ja *non-albicans Candida* liigid, *Cryptococcus spp* ja dermatofüüdid. *Candida krusei* on flukonasoolile resistentne. 40% *Candida glabrata*'st on primaarselt resistentseid flukonasoolile. *Aspergillus*'e liikide poolt põhjustatud infektsioone ei tohi flukonasooliga ravida.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Flukonasool imendub pärast suukaudset manustamist hästi. Absoluutne biosaadavus on üle 90%. Toidu samaaegne tarvitamine ei mõjuta suukaudset imendumist. Maksimaalne plasmakontsentratsioon tühja kõhu korral saavutatakse 0,5...1,5 tundi pärast annuse sisse võtmist. Üks kord ööpäevas annustamisel saavutatakse 90% tasakaalukontsentratsioonist 4...5 päevaga.

Plasmakontsentratsioon on annusega proportsionaalne:

pärast 200 mg flukonasooli manustamist on C_{max} ligikaudu 4,6 mg/l ja 15-päevase manustamisega saavutatav plasma tasakaalukontsentratsioon on ligikaudu 10 mg/l;

pärast 400 mg flukonasooli manustamist on C_{max} ligikaudu 9 mg/l ja 15-päevase manustamisega saavutatav plasma tasakaalukontsentratsioon on ligikaudu 18 mg/l.

Topeltannuse manustamisega esimesel päeval saavutatakse teisel päeval plasmakontsentratsioon, mis on ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsioonist.

Jaotumine

Jaotusruumala vastab kogu kehavedeliku ruumalale. Plasmavalkudega seonduvus on vähene (11...12%).

Kontsentratsioon süljes vastab plasmakontsentratsioonile. Seeninfektsioonist põhjustatud meningiidiga patsientidel on flukonasooli kontsentratsioon tserebrospinaalses vedelikus ligikaudu 80% vastavast plasmakontsentratsioonist.

Võrreldes kontsentratsioonidega seerumis, saavutatakse sarvkihis, marrask- ja pärisnahas ning eksokriinses higis kõrgemad flukonasooli kontsentratsioonid. Flukonasool akumuleerub sarvkihti. Manustatuna annuses 150 mg üks kord nädalas oli flukonasooli kontsentratsioon sarvkihis (*stratum corneum*'is) kahe annuse järel 23,4 mikrogrammi/g ja 7 päeva pärast teist annust oli see ikka veel 7,1 mikrogrammi/g.

Eliminatsioon

Flukonasool eritub peamiselt neeruda kaudu. Ligikaudu 80% manustatud annusest eritub muutumatul kujul uriini. Flukonasooli kliirens on proportsionaalne kreatiniini kliirensiga. Ringlevaid metaboliite ei ole kindlaks tehtud.

Plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi.

Lapsed metaboliseerivad flukonasooli kiiremini kui täiskasvanud. Lastel ja noorukitel vanuses 5...15 aastat on flukonasooli poolväärtusaeg 15,2...17,6 tundi, mis on umbes pool täiskasvanute väärtusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse, üldise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse konventsionaalsete uuringute prekliinilised andmed ei ole näidanud muid kahjulikke toimeid inimesele, kui need mida on käsitletud juba antud ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel täheldati hüdronefroosi ja neeruvaagna laienemise suurenenud esinemissagedust ning samuti suurenes ka embrüonaalne suremus. Täheldati nii anatoomiliste variatsioonide sagenemist ja luustumise viibimist kui ka sünnituse pikenemist ja düstookiat. Küülikutel tehtud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes täheldati aborte.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Kolloidne ränidioksiid, veevaba

Magneesiumstearaat

Talk

Povidoon (PVP K 30)

Maisitärklis

Laktoos, veevaba (148,5 mg)

Kapsli kest:

Indigokarmiin (E 132, CI 73015)

Titaandioksiid (E 171, CI 77891)

Želatiin

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

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 seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

364401

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

19.10.2001/19.10.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2011