

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fluconazole Sandoz 50 mg, 50 mg kõvakapslid  
Fluconazole Sandoz 150 mg, 150 mg kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Fluconazole Sandoz 50 mg kõvakapslid  
Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg flukonasooli.

Fluconazole Sandoz 150 mg kõvakapslid  
Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg flukonasooli.  
INN. *Fluconazolium*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Fluconazole Sandoz 50 mg kõvakapslid  
Kapsli kaas on türkiissinine, keha on valge

Fluconazole Sandoz 150 mg kõvakapslid  
Kapsli kaas on valge, keha on valge

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Flukonasool on näidustatud täiskasvanutel järgmistel juhtudel:

- Krüptokokkmeningiit (vt lõik 4.4).
- Koktsidioidmükoos (vt lõik 4.4).
- Invasiivne kandidiaas.
- Limaskestade kandidiaas, sh orofarüngaalne ja ösofageaalne kandidiaas, kandiduuria ja krooniline mukokutaanne kandidiaas.
- Krooniline suuõõne atroofiline kandidiaas (hambaproteesidest põhjustatud suuhaavandid) juhul, kui ei piisa hambahügieenist ja lokaalsest ravist.
- Äge või korduv vaginaalkandidiaas, kui lokaalne ravi ei ole sobiv.
- Eesnaha kandidiaatiline põletik (balaniit), kui lokaalne ravi ei ole sobiv.
- Dermatoomükoos, 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.

Flukonasoolon näidustatud täiskasvanutel järgmiseks profülaktikaks:

- Krüptokokkmeningiidi retsidiiv patsientidel, kellel on kõrge risk taastekkeks.
- Orofarüngaalse või ösofageaalse kandidiaasi retsidiiv patsientidel, kes on nakatunud HI viirusega ja kellel on kõrge risk taastekkeks.

- Vaginaalse kandidiaasi retsidiivi juhtumite (4 või rohkem episoodi aastas) vähendamine.
- Kandidiaaside profülaktika pikaajalise neutropeeniaga patsientidel (nagu kemoteraapiat saavad hematoloogiliste kasvajatega patsiendid või patsiendid, kellele on siiratud vereloome tüvirakke (vt lõik 5.1)).

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

- Limaskestade kandidiaasi (orofarüingealsed, ösofagealsed) raviks.
- Invasiivse kandidiaasi raviks.
- Krüptokokkmeningiidi raviks.
- Kandidiaaside profülaktikaks immuunosupresseeritud patsientidel.

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

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

Seenevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

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

### Täiskasvanud

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

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

	(onühhomükoos)	nädalas.	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.
<b>Kandidiaaside profülaktika pikaajalise neutropeeniaga patsientidel</b>		200...400 mg	Manustamist tuleb alustada mitu päeva enne eeldatava neutropeenia teket ja jätkata veel 7 päeva pärast neutropeenia taandumist, kui neutrofiilide arv on tõusnud üle 1000 raku mm <sup>3</sup> kohta.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

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

##### *Neerukahjustus*

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

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

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

##### *Maksakahjustus*

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

##### Lapsed

Lastel ei tohi ületada maksimaalset annust 400 mg ööpäevas.

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

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

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

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

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

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

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

### Manustamine

Manustatakse suu kaudu, kapslid tuleb 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 krüptokokkoos) krüptokokkoosi ravis on andmed piiratud, mille tõttu ei saa annustamissoovitusi esitada.

##### **Sügavad endeemilised seeninfektsioonid**

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

##### **Neerud**

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

##### **Maks ja sapiteed**

Maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleks flukonasooli manustada ettevaatusega.

Flukonasooli seostatakse harvade tõsiste maksatoksilisuse juhtudega, sh fataalsetega 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.

Kui patsiendil muutuvad ravi ajal flukonasooliga maksafunktsiooni analüüsid normist erinevaks, tuleb patsienti 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 flukonasooli) on seostatud QT intervalli pikenemisega elektrokardiogrammil. Turustamisjärgse järelevalve jooksul on flukonasooli võtvatel patsientidel teatatud väga harva QT intervalli pikenemisest ning *torsade de pointes*'i tekkest. Neil juhtudel oli tegemist tõsiselt 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.

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.

### **Ülitundlikkus**

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

### **Tsütokroom P450**

Flukonasool on tugev CYP2C9 inhibiitor ja mõõdukas CYP3A4 inhibiitor. Flukonasool on ka CYP2C19 inhibiitor. Jälgida tuleb flukonasooli ravi saavaid patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise vahemikuga ning CYP2C9 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).

### **Abiained**

Annustamisvormist lähtuvad olulised hoiatused abiainete suhtes

Kapslid

Kapslid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **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*. Kontrollitud 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 ilmnis, et flukonasooli võtmine ööpäevases annuses 400 mg või rohkem suurendab oluliselt terfenadiini taset plasmas, kui neid kahte ravimit võetakse 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).

*Samaaegset kasutamist koos järgmiste ravimitega ei saa pidada soovitatavaks*

#### Halofantriin

Flukonasool võib suurendada halofantriinisaldust plasmas 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 südame äkksurm.

Sellist ravimikombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.4).

*Järgmiste ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb järgida ettevaatusabinõusid ja 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.

*Flukonasooli mõju teistele ravimitele*

Flukonasool on võimas tsütokroom P450 (CYP) isoensüüm 2C9 pärssija ja mõõdukas CYP3A4 pärssija. Lisaks alltoodud kirjeldatud/dokumenteeritud koostoimetele on olemas risk teiste CYP2C9 või CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite sisalduse suurenemiseks plasmas, 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 flukonasoolravi lõppu (vt lõik 4.3).

#### Alfentaniil

Samaaegsel ravil flukonasooliga (400 mg) ja intravenoosse alfentaniiliga (20 g/kg) suurenes tervetel vabatahtlikel alfentaniili AUC<sub>10</sub> kaks korda. Tõenäoline toimemehhanism on CYP3A4 inhibeerimine. Alfentaniili annuseid tuleb võib-olla kohandada.

#### Amitriptüliin, nortriptüliin



Flukonasool suurendab amitriptülliini ja nortriptülliini toimet. 5-nortriptülliini ja/või S-amitriptülliini sisaldust plasmas 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

Nagu teiste seenevastaste asoolide puhul, on turustamisjärgse kogemuse jooksul seoses protrombiiniaja pikenedamisega teatatud hemorraagiatest (verevalumid, ninaverejooks, seedetrakti verejooks, veri uriinis ja veriroe) patsientidel, kellele anti flukonasooli koos varfariiniga. Ühes koostoime uuringus põhjustas flukonasooli ja varfariini manustamine protrombiiniaja pikenedamise kuni kaks korda. Kumariini tüüpi antikoagulante saavatel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida protrombiini aega. Vajalik võib olla varfariini annuste 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, tuleks kaaluda bensodiasepiini annuse vähendamist ning patsiente tuleb kohaselt jälgida.

#### Karbamasepiin

Flukonasool pärsib 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 pool tselekoksiibi annusest.

#### 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

Teatud 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 märkimisväärset kreatiini kinaasi tõusu või diagnoositakse või kahtlustatakse müopaatiat/rabdomüolüüsi.

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 päevas 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 siroliimusesisaldust plasmas, 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. Takroliimusesisalduse suurenemist on seostatud nefrotoksilisusega. Suukaudselt manustatud takroliimuse annuseid tuleb vähendada sõltuvalt takroliimuse kontsentratsioonist.

#### Losartaan

Flukonasool pärssib 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

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'te (nt naprokseen, lornoksikaam, meloksikaam, diklofenak) süsteemset ekspositsiooni. Soovitav on MSPVA'tega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse sagedasem jälgimine. Vajalik võib olla MSPVA'te annuste kohandamine.

#### Fenütoiin

Flukonasool pärssib fenütoiini metabolismi maksas. Samaaegne korduv 200 mg flukonasooli ja 250 mg fenütoiini veenisisene manustamine suurendas fenütoiini AUC<sub>24</sub> 75% võrra ja  $C_{min}$  128% võrra. Koos manustamisel tuleks jälgida fenütoiini sisaldust seerumis, et hoida ära fenütoiini toksilisuse.

### Prednisoon

Teatud on ühest juhust, kus siirdatud maksaga patsienti raviti prednisooniga ja tal tekkis äge neerupealise koore puudulikkus, kui kolmekuuline flukonasoolravi katkestati. Flukonasooli äräjätmine põhjustas eeldatavalt suurenenud CYP3A4 aktiivsuse, mis viis prednisooni metabolismi suurenemisele. Pikaajalist flukonasool- ja prednisoonravi saavaid patsiente tuleb pärast flukonasooli ärajätmist hoolikalt jälgida neerupealise koore puudulikkuse osas.

### Rifabutiin

Flukonasool suurendab rifabutiini sisaldust seerumis, suurendades rifabutiini AUCd 80%. Teatud 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 märkimisväärsemad. 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 languse 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. Ravi tuleb muuta, kui peaksid tekkima toksilisuse sümptomid.

### Vinca alkaloidid

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

### Vitamiin A

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 flukonasoolravi katkestamisel. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kuid meeles tuleb pidada võimalikku KNS-ga seotud kõrvaltoimete teket.

### Vorikonasool

(CYP2C9 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 $_{\tau}$  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. Soovitatav 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% langusega. 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 kolmevoorulises 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 hormoonisaldusele, samas kui 200 mg ööpäevase annuse puhul suurenesid etinüülöstradioli 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

Kahjulikke toimeid lootele ei ole täheldatud mitmesajal rasedal naisel, kes on raseduse esimesel trimestril kasutanud flukonasooli standardannustes (< 200 mg ööpäevas).

Teatatud on mitmetest kaasasündinud väärarengute (sealhulgas brahhütsefaalia, kõrvade düsplaasia, suur eesmine lõge, reieluu kõverdumine ja kodar-õlavarreluu sünostoos) juhtudest imikutel, kelle emad said vähemalt kolmel või enamal rasedusekuul suurtes annustes (400...800 mg ööpäevas) flukonasooli koktsidoidmükoosi raviks. Nende toimete ja flukonasooli kasutamise vaheline seos ei ole selge.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Raseduse ajal ei soovitata kasutada flukonasooli ei tavalistes annustes ega lühikest aega, kui puudub ilmne vajadus. Flukonasooli suurte annuste või pikema aja jooksul kasutamist raseduse ajal tuleb vältida, välja arvatud potentsiaalselt eluohtlike seeninfektsioonide puhul.

### Imetamine

Flukonasool eritub rinnapiima ja saavutab sarnase kontsentratsiooni nagu plasmas. Imetamine võib jätkuda pärast 200 mg või väiksema koguse flukonasooli manustamist. Imetamine ei ole soovitatav pärast korduva või suure annuse manustamist.

### 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 tarvitamise 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,alaniini ja aspartaadi aminotransferaasi sisalduse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine ja lööve.

Ravi ajal flukonasooliga on täheldatud ja 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  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $> 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteem	Sage	Aeg-ajalt	Harv
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, pearinglus, maitsetundlikkuse häired	Värinad
Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus	
Südame häired			<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), QT pikenedamine (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldamine	Kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus	
Maksa ja sapiteede häired	Alaniini aminotransferaasi sisalduse suurenemine (vt lõik 4.4), aspartaadi aminotransferaasi (vt lõik 4.4), sisalduse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).	Kolestaas (vt lõik 4.4), ikterus (vt lõik 4.4), bilirubiinisalduse 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
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kurnatus, haiglane olek, nõrkus, palavik	

### Pediaatriline populatsioon

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 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

Teatud on Diflucani 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 eliminatsiooni forsseeritud diurees. Kolmetunnine hemodialüüs vähendab taset plasmas ligikaudu 50%.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: 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 fertiilses eas naistel.

Kasutusspektrisse kuuluvad paljud patogeendid, sealhulgas *Candida albicans* ja *non-albicans*, *Cryptococcus spp* ja dermatofüüdid. *Candida krusei* on flukonasooli suhtes resistentne. 40% *Candida glabrata*'st on primaarselt resistentsed flukonasooli suhtes. *Aspergillus spp* poolt põhjustatud infektsioone ei tohi flukonasooliga ravida.

Flukonasooli tõhusust *tinea capitis*'e ravis on uuritud kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus, kus osales kokku 878 patsienti ja kus võrreldi flukonasooli griseofulviiniga. Flukonasooli annus 6 mg/kg ööpäevas 6 nädalat ei olnud parem kui 11 mg/kg ööpäevas griseofulviini 6 nädala jooksul. Üldine eduka ravi näitaja 6. nädalal oli madal (flukonasool 6 nädalat: 18,3%; flukonasool 3 nädalat: 14,7%; griseofulviin: 17,7%) kõikides ravirühmades. Need leiud on kooskõlas *tinea capitis*'e loomuliku kuluga, mil ravi ei rakendata.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### *Imendumine*

Flukonasool imendub suukaudsel manustamisel hästi. Absoluutne biosaadavus on rohkem kui 90%. Samaaegne toidu manustamine ei mõjuta imendumist. Maksimaalne plasmakontsentratsioon tühja kõhu korral saavutatakse 0,5...1,5 tundi pärast sissevõtmist. 90% tasakaaluseisundi tasemest saavutatakse 4...5 päeva pärast manustamist üks kord ööpäevas.

Kontsentratsioon plasmas on proportsionaalne annusega:

- Pärast 200 mg flukonasooli sisse võtmist on  $C_{max}$  ligikaudu 4,6 mg/l ja 15 päeva pärast on kontsentratsioon plasmas tasakaaluseisundis ligikaudu 10 mg/l.
- Pärast 400 mg flukonasooli sisse võtmist on  $C_{max}$  ligikaudu 9 mg/l ja 15 päeva pärast on kontsentratsioon plasmas tasakaaluseisundis ligikaudu 18 mg/l.

Topeltannuse manustamine esimesel päeval annab teisel päeval tasakaaluseisundi kontsentratsiooniks plasmas ligikaudu 90%.

#### *Jaotumine*

Jaotusmaht vastab kogu organismi veemahule. Seondumine plasmavalkudega on madal (11...12%).

Kontsentratsioon süljes vastab kontsentratsioonile plasmas. Seeninfektsioonist põhjustatud meningiidiga patsientidel on flukonasooli kontsentratsioon tserebrospinaalses vedelikus ligikaudu 80% vastavast kontsentratsioonist plasmas.

Sarvkestas, epidermises-dermises ja eksokriinses higis saavutatakse suuremad flukonasooli kontsentratsioonid kui seerumis. Flukonasool kumuleerub sarvkestas. Annuses 150 mg üks kord nädalas oli flukonasooli kontsentratsioon sarvkestas pärast 2. annust 23,4 µg/g, 7 päeva pärast teist annust oli see ikka veel 7,1 µg/g.

#### *Eliminatsioon*

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

Poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 30 tundi.

Lastel toimub flukonasooli eliminatsioon kiiremini kui täiskasvanutel. 5...15-aastastel lastel ja täiskasvanutel on poolväärtusaeg 15,2...17,6 tundi.

#### 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 plasma 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 plasma 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.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kroonilise toksilisuse/üldise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse tavapärased mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, välja arvatud need, mida on juba selles ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes kirjeldatud.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel täheldati suurenenud hüdronefroosi ja neeruvaagna laienemise esinemissagedust, samuti oli suurenenud embrüonaalne suremus. Täheldati nii anatoomiliste variatsioonide sagenemist ja luustumise viibimist kui ka poegimisaja pikendamist ja düstookiat. Küülikutel tehtud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes täheldati aborte.

## **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 kapslit.

150 mg: 1, 2, 4 ja 6 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.

Verovskova 57

1000 Ljubljana

Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Fluconazole Sandoz 50 mg: 432204



Fluconazole Sandoz 150 mg: 432004

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

6.02.2004/6.02.2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2014