

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fluconazole Portfarma, 50 mg kõvakapslid  
Fluconazole Portfarma, 150 mg kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 50 mg või 150 mg flukonasooli.  
INN: *Fluconazolium*

Teadaolevat toimet omavad abiained:  
Iga kapsel sisaldab laktoosi.  
150 mg kapsel sisaldab päikeseloojangukollast (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Fluconazole Portfarma 50 mg on roheline-valge kapsel, suurusega 2.  
Fluconazole Portfarma 150 mg on kollane kapsel, suurusega 0.

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

Flukonasoolon näidustatud täiskasvanutel järgmiseks profülaktikaks:

- Krüptokokkmeningiidi retsidiiv patsientidel, kellel on kõrge risk taastekkeks.
- Orofarüngaalse või ösofageaalse kandidiaasi retsidiiv patsientidel, kes on nakatunud HI viirusega ja kellel on kõrge risk taastekkeks.
- Vaginaalse kandidiaasi retsidiivi juhtumite (4 või rohkem episoodi aastas) vähendamine.

- Kandidiaaside profülaktika pikaajalise neutropeeniaga patsientidel (nagu kemoterapiat saavad hematoloogiliste kasvajatega patsiendid või patsiendid, kellele on siiratud vereloome tüvirakke (vt lõik 5.1)).

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

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

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

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

Seenevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

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

### Täiskasvanud

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

			taandumist.
<b>Limaskestade kandidiaasi ravi</b>	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	1...3 nädalat.

		kord nädalas. 50 mg üks kord ööpäevas.	2...4 nädalat.
	<i>Tinea unguium</i> (onühhomükoos)	150 mg üks kord nädalas.	Ravi tuleb jätkata, kuni nakatunud küüs on asendunud (nakatumata küüs kasvab asemele). Sõrme- ja varbaküünte tagasikasvamine võtab tavaliselt vastavalt 3...6 kuud ja 6...12 kuud. Samas võib kasvukiirus erinevatel inimestel varieeruda ja sõltuda ka vanusest. Pärast krooniliste infektsioonide edukat pikaajalist ravi jääb küünte kuju mõnikord moonutatuks.
<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% soovitatud 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. Fluconazole Portfarma't 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 Krüptokokkmeniingiit	Annus: 6...12 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
Säilitusravi krüptokokkmeniingiidi 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.

## Manustamisviis

Fluconazole Portfarma't võib manustada kas suukaudselt või veenisese infusioonina, manustamisviis sõltub patsiendi kliinilisest seisundist. Üleminekul intravenoosselt manustamiselt suukaudsele manustamisele või vastupidi ei ole vajadust ööpäevast annust muuta.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt ja sõltumata toidukordadest.

Kui Fluconazole Portfarma kapslid ei sobi manustamiseks, tuleb kasutada teisi olemasolevaid flukonasooli ravimvorme.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, sarnaste asoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Koostoime uuringu põhjal on 400 mg või suuremate Fluconazole Portfarma ööpäevaste annuste korduvmanustamine vastunäidustatud samaaegselt terfenadiiniga. Flukonasooli ei tohi kasutada samaaegselt ka teiste teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 vahendusel, nagu tsisapriid, astemisool, pimosiid, kinidiin ja erütromütsiin (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### 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 Fluconazole Portfarma't 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, lümfokutaanne sporotrihhooos ja histoplasmoos on piiratud andmed, mistõttu on raske anda annustamise soovitusi.

#### Neerud

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

#### Maks ja sapiteed

Fluconazole Portfarma manustamisel maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

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

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

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

#### Kardiovaskulaarne süsteem

Mõningaid asoole, sealhulgas flukonasooli, on seostatud QT-intervalli pikenemisega elektrokardiogrammis. Turuletulekujärgsetes ohutusuuringutes on väga harva täheldatud QT-intervalli pikenemist ja *torsade de pointes*'i. Kõikidel neil juhtudel oli tegemist tõsiselt haigete patsientidega, kellel oli mitu kaasuvat riskitegurit nagu struktuuriline südamehaigus, elektrolüütide tasakaaluhäired ja samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võisid südamerütmihäirete tekkele kaasa aidata.

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

#### Halofantriin

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

#### Dermatoloogilised reaktsioonid

Harva on patsientidel 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 tugevatoimeline CYP2C9 inhibiitor ja mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitor. Flukonasool on ka CYP2C19 inhibiitor. Jälgida tuleb Fluconazole Portfarma't saavaid patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise toimespektriga ravimitega, mis metaboliseeruvad ensüümide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 abil (vt lõik 4.5).

#### Terfenadiin

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

#### Abiained

Kapslid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-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 QTc-intervall. Flukonasooli ja tsisapriidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

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

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

Pimosiid: Kuigi *in vitro* ega *in vivo* uuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasooli ja pimosiidi samaaegsel manustamisel aeglustuda pimosiidi metabolism. Sellest tulenev pimosiidi plasmakontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada QT-intervalli 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 samaaegsel manustamisel aeglustuda kinidiini metabolism. Kinidiini kasutamist on seostatud QT-intervalli pikenemise ja harva *torsades de pointes*'i tekkimisega. Flukonasooli ja kinidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

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

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

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

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

Teiste ravimite mõju flukonasoolile

Rifampitsiin: Flukonasooli ja rifampitsiini koosmanustamisel väheneb flukonasooli AUC 25% ja poolväärtusaeg 20%. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel tuleb suurendada flukonasooli annust.

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

Flukonasooli mõju teistele ravimitele

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

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



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 normaalsele 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 *A. Fumigatus*'e põhjustatud süsteemse infektsiooni korral. Nimetatud uuringutes saadud tulemuste kliiniline tähendus ei ole teada.

Antikoagulandid: Turuletulekujärgselt on, sarnaselt teiste asoolidega, seoses protrombiinaja piknemisega 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 tüüpi antikoagulante, tuleb hoolikalt protrombiiniaega jälgida. Vajalik võib olla varfariini annuse kohandamine.

Bensodiasepiinid (lühitoimelised), nt midasolaam, triasolaam: Midasolaami suukaudse manustamise korral samaaegselt flukonasooliga (eriti kui ka flukonasooli manustatakse suukaudselt) suureneb midasolaami kontsentratsioon ning tugevneb selle psühhomotoorne toime. 200 mg flukonasooli ja 7,5 mg midasolaami suukaudne koosmanustamine suurendas midasolaami AUC-d 3,7-kordselt ja poolväärtusaega 2,2-kordselt. Flukonasooli (200 mg ööpäevas) ja triasolaami (0,25 mg) suukaudsel koosmanustamisel suurenes triasolaami AUC 4,4-kordselt ja poolväärtusaeg 2,3-kordselt. Triasolaami potentseeritud ja prolungeeritud toimet täheldati ravis koos flukonasooliga. Kui flukonasoolravi saav patsient vajab samaaegselt ravi ka mõne bensodiasepiiniga, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja 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: Flukonasooli (200 mg ööpäevas) ja tselekoksiibi (200 mg) samaaegsel manustamisel suureneb tselekoksiibi  $C_{max}$  68% võrra ja AUC 134% võrra. Samaaegsel kasutamisel koos flukonasooliga võib olla vajalik tselekoksiibi annuse vähendamine poole võrra..

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

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

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid: Flukonasooli samaaegsel manustamisel koos CYP3A4 (atorvastatiin ja simvastatiin) või CYP2C9 (fluvastatiin) poolt metaboliseeritavate HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk. Kui samaaegne ravi nii flukonasooli kui HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga on vajalik, siis 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.

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

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

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

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

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

Losartaan: Flukonasool pärsib koosmanustamisel losartaani metaboliseerumist aktiivseks metaboliidiks (E-31 74), mis vastutab suurema osa angiotensiin-II retseptori antagonismi eest losartaanravi ajal. Patsiendid peavad laskma oma vererõhku pidevalt jälgida.

Metadoon: Flukonasool võib suurendada metadooni plasmakontsentratsiooni. Vajalik võib olla metadooni annuse kohandamine.

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

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<sub>24</sub> 75% võrra ja minimaalset kontsentratsiooni 128% võrra. Samaaegse manustamise korral tuleb jälgida fenütoiini plasmakontsentratsiooni, et ära hoida fenütoiini toksilisust.

Prednisoon: Avaldatud on üks koostoime juhtum, kus prednisoonravi saaval maksatransplantaadiga patsiendil tekkis äge neerupealiste koore puudulikkus, kui kolmekuuline ravi flukonasooliga lõpetati. Flukonasooli manustamise lõpetamine kutsus ilmselt esile CYP3A4 aktiivsuse suurenemise, mis

omakorda tõi kaasa prednisooni metabolismi intensiivistumise. Prednisoonravi saavaid patsiente, kellele on pikka aega manustatud flukonasooli, tuleb flukonasooli kasutamise lõpetamisel hoolikalt jälgida neerupealiste koore puudulikkuse suhtes.

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

**Sakvinaaviir:** Flukonasool pärsib CYP3A4 ja P-glükoproteiini inhibeerimise teel sakvinaaviiri metabolismi maksas ja suurendab seetõttu sakvinaaviiri AUC-d ligikaudu 50% võrra, C<sub>max</sub>-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, tolbutamiid) poolväärtusaeg. Samaaegse manustamise korral 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. Suurte teofülliooniannustega ravitavaid patsiente või patsiente, kellel on muul põhjusel suurem risk teofülliooni toksilisuse tekkeks, tuleb samaaegse flukonasoolravi korral hoolikalt jälgida teofülliooni toksilisuse nähtude suhtes. Ravi tuleb muuta, kui peaksid tekkima toksilisuse sümptomid.

**Vinka alkaloidid:** Kuigi uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasool suurendada vinka alkaloidide (nt vinkristiin ja vinblastiin) sisaldust plasmas ning tekitada neurotoksilisuse, mis võib olla seotud CYP3A4 inhibeeriva mõjuga.

**A-vitamiin:** Teatatud on ühest juhtumist, kus patsient sai kombinatsioonravi all-transretiinhappega (A-vitamiini happeline vorm) ja flukonasooliga ning tekkisid KNS seotud kõrvaltoimed *pseudotumour cerebri* näol, mis möödus flukonasoolravi katkestamisel. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kuid meeles tuleb pidada võimalikku KNS seotud kõrvaltoimete teket.

**Vorikonasool (CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitor):** Suukaudse vorikonasooli (400 mg iga 12 tunni järel 1. päeval, seejärel 200 mg iga 12 tunni järel 2,5 päeva jooksul) ja suukaudse flukonasooli (400 mg 1. päeval, seejärel 200 mg ööpäevas 4 päeva jooksul) koosmanustamine 8 tervele meessoost katsealusele põhjustas vorikonasooli C<sub>max</sub> ja AUC<sub>T</sub> suurenemise keskmiselt vastavalt 57% (90% CI: 20%, 107%) ja 79% (90% CI: 40%, 128%) võrra. Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või sagedust, mis kõrvaldaksid selle toime, ei ole kindlaks tehtud. Vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse pärast flukonasooli manustamist.

**Zidovudiin:** Flukonasool suurendab zidovudiini C<sub>max</sub> ja AUC näitajaid vastavalt 84% ja 74% seoses suukaudse zidovudiini kliirensi ligikaudu 45% langusega. Kooskasutamisel flukonasooliga pikenes ka zidovudiini poolväärtusaeg ligikaudu 128%. Seda kombinatsiooni saavaid patsiente tuleb jälgida zidovudiiniga seotud kõrvaltoimete tekke osas. Kaaluda võib zidovudiini annuse vähendamist.

**Asitromütsiin:** 18 tervel isikul 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. Olulist farmakokineetilist koostoimet flukonasooli ja asitromütsiini vahel ei esinenud.

**Suukaudsed rasestumisvastased vahendid:** Kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide ja flukonasooli korduvannustega on läbi viidud kaks farmakokineetilist uuringut. 50 mg flukonasooli annusega läbiviidud uuringus olulisi muutusi hormoonide tasemes ei esinenud, samas kui 200 mg

annuse puhul ööpäevas suurenesid etüüülöstradioli ja levonorgestreeli AUC-d vastavalt 40% ja 24%. Seetõttu on ebatõenäoline, et flukonasooli selliste korduvannuste kasutamine mõjutaks kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite tõhusust.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Andmed mitmesaja raseda naise kohta, keda raviti raseduse esimesel trimestril flukonasooli standardannusega (<200 mg ööpäevas) manustatuna üksik- või korduvannusena, ei näita flukonasooli kasutamisel raseduse ajal kahjulikku toimet lootele.

Teatatud on mitmetest kaasasündinud väärarengute (sealhulgas brahhütsefaalia, kõrvade düsplaasia, suur eesmine fontanell, reieluude kõverdumine ja radio-humeraalne sünostoos) juhtudest imikutel, kelle emad said vähemalt kolmel või enamal raseduskuul suurtes annustes (400...800 mg ööpäevas) flukonasooli koktsidoidmükoosi raviks. Flukonasooli ja nende toimete vaheline seos on ebaselge.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

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

Flukonasooli suuri annuseid ja/või pikaajalist ravi ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud võimalike eluohtlike infektsioonide puhul.

##### Imetamine

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

##### Fertiilsus

Flukonasool ei mõjutanud isas- ega emasrottide viljakust (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Fluconazole Portfarma toime kohta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Patsiente tuleb hoiatada, et Fluconazole Portfarma võib põhjustada peeringlust või krampe (vt lõik 4.8) ravimi võtmise ajal ning soovitada neil nimetatud sümptomite esinemisel mitte juhtida autot ega käsitleda masinaid.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini (>1/10) teatatud kõrvaltoimed on peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus, vere aluselise fosfaasi aktiivsuse tõus ja nahalööve.

Flukonasoolravi kasutamisel täheldatud alljärgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud järgmise sagedusega: 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
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	Agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia

<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Anafülaksia
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		Söögiisu langus	Hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüpokaleemia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		Unisus, unetus	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Krambid, paresteesia, pearinglus, maitsetundlikkuse häired	Treemor
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>		Vertiigo	
<b>Südame häired</b>			<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus	
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4), vere aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4)	Kolestaas (vt lõik 4.4), ikterus (vt lõik 4.4), bilirubiini tõus (vt lõik 4.4)	Maksapuudulikkus (vt lõik 4.4), hepatotsellulaarne nekroos (vt lõik 4.4), hepatiit (vt lõik 4.4), hepatotsellulaarsed kahjustused (vt lõik 4.4)
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Lööve (vt lõik 4.4)	Ravimilööve (vt lõik 4.4), urtikaaria (vt lõik 4.4), sügelus, suurenenud higistamine	Epidermise toksiline nekrolüüs (vt lõik 4.4), Stevensi-Johnsoni sündroom (vt lõik 4.4), äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (vt lõik 4.4), eksfoliativne dermatiit, angioödeem, näoturse, alopeetsia
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>		Müalgia	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Väsimus, halb enesetunne, asteenia, palavik	

### Lapsed

Laste kliiniliste uuringute käigus registreeritud kõrvaltoimete ning laboratoorsete näitajate kõrvalekallete struktuur ja esinemissagedus on võrreldav täiskasvanute omaga, välja arvatud suguelundite kandidaasi 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

Flukonasooli üleannustamise korral on täheldatud hallutsinatsioone ja paranoilist käitumist. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline (vajaduse korral võib kasutada toetavat ravi ja maoloputust). Flukonasool eritub peamiselt uriiniga, forsseeritud diureesi hulk tõenäoliselt suurendab eliminatsiooni kiirust. 3 tundi kestev hemodialüüs alandab taset plasmas ligikaudu 50% võrra.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

Flukonasool kuulub triasoolsete seenevastaste ravimite klassi. Selle peamine toimemehhanism on seeneraku tsütokroom P-450 poolt vahendatud 14 alfa-lanosterooli demetüleerimise inhibeerimine. See on oluline samm seeneraku ergosteroolide biosünteesis. 14 alfa-metüülsteroolide akumulatsioon korreleerub järgneva ergosterooli kadumisega seene rakumembraanis ja võib olla flukonasooli seenevastase aktiivsuse põhjuseks. On näidatud, et flukonasool on selektiivsem seente tsütokroom P-450 ensüümide suhtes kui erinevate imetajate tsütokroom P-450 ensüümsüsteemide suhtes.

Manustatuna 50 mg ööpäevas kuni 28 päeva vältel, ei mõjuta flukonasool testosterooni kontsentratsiooni plasmas meestel ega steroidide kontsentratsioone fertiilses eas naistel. Flukonasooli annused 200...400 mg ööpäevas ei omanud kliiniliselt olulist toimet endogeensete steroidide tasemele ega adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) poolt stimuleeritud vastusele tervetel meessoost vabatahtlikel. Koostoimeuringud antipüriiniga viitavad sellele, et flukonasooli 50 mg üksik- või korduvannused ei mõjuta selle metabolismi.

#### Tundlikkus *in vitro*

*In vitro* on flukonasoolil seenevastane aktiivsus kliiniliselt kõige sagedamini esinevate *Candida* liikide (sh *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) suhtes. *C. glabrata* näitab erinevat tundlikkust, samas kui *C. krusei* on resistentne flukonasooli suhtes.

Flukonasool on samuti *in vitro* aktiivne *Cryptococcus neoformans*'i ja *Cryptococcus gattii* ning endeemiliste hallitusseente *Blastomyces dermatitidis*'e, *Coccidioides immitis*'e, *Histoplasma capsulatum*'i ja *Paracoccidioides brasiliensis*'e suhtes.

#### FK/FD omaduste suhe

Loomkatsetes esineb korrelatsioon MIK väärtuste ja efektiivsuse vahel *Candida* liikide poolt põhjustatud eksperimentaalsete mükooside vastu. Kliinilistes uuringutes esineb peaaegu 1:1 lineaarne suhe AUC ja flukonasooli annuse vahel. Samuti esineb otsene, kuid puudulik seos AUC või annuse ja oraalsete kandidoosi ja vähemal määral kandidoosia eduka kliinilise ravivastuse vahel. Samamoodi on tervistumine vähem tõenäoline infektsioonide puhul, mida põhjustavad flukonasooli kõrgema MIK-iga tüved.

#### Resistentsusmehhanism(id)

*Candida* liigid on omandanud mitmeid resistentsuse mehhanisme asoolsete seenevastaste ravimite suhtes. Seenetüvedel, mis on omandanud ühe või mitu sellistest resistentsuse mehhanismidest, on flukonasooli suhtes kõrge minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK), mis avaldab tõhususele ebasoodsat mõju *in vivo* tingimustes ja kliiniliselt.

On olnud teateid superinfektsioonist mõnede teiste *Candida* liikidega peale *C. albicans*'i, mis sageli ei ole olemuslikult flukonasoolile tundlikud (nt *Candida krusei*). Sellised juhud võivad vajada alternatiivset seenevastast ravi.

#### Piirväärtused (vastavalt EUCAST-ile)

Farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste (FK/FD) andmete analüüside ja *in vitro* tundlikkuse ning kliinilise vastuse alusel on EUCAST-AFST (*European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing* - Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse testimise komitee – seenevastase tundlikkuse testimise alamkomitee) kindlaks määranud flukonasooli piirväärtused *Candida* liikide jaoks (*EUCAST Fluconazole rational document (2007)* - versioon 2). 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 <sup>A</sup> S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonasool	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Tundlik, R = Resistentne

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

-- = Tundlikkuse testimine pole soovitatav, kuna liik on halb sihtmärk ravile selle ravimiga ravimisel.  
IE = Ei ole piisavalt tõendeid, et kõnealune liik on ravile selle ravimiga heaks sihtmärgiks.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Flukonasooli farmakokineetilised omadused on nii veenisisesel kui ka suukaudsel manustamisel sarnased.

#### Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub flukonasool hästi ja plasmakontsentratsioon (ning süsteemne biosaadavus) on üle 90% intravenoosel manustamisel saavutatud tasemest. Suukaudne imendumine ei sõltu toidust. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 0,5...1,5 tundi pärast tühja kõhuga manustamist. Plasmakontsentratsioonid on annusest sõltuvad. 90% tasakaalukontsentratsioonist saavutatakse üks kord ööpäevas manustamisel 4...5. päevaks. Küllastusannuse manustamine (esimesel päeval 2-kordne ööpäevane annus) võimaldab 2. päevaks plasmaväärtustel jõuda ligikaudu 90 %-ni tasakaalukontsentratsioonist.

#### Jaotumine

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

Flukonasool tungib hästi kõigisse uuritud kehavedelikesse. Flukonasooli kontsentratsioon süljes ja rõgas on samasugune nagu plasmas. Seentest põhjustatud meningiidiga patsientidel on flukonasooli sisaldus tserebrospinaalvedelikus ligikaudu 80% plasmakontsentratsioonist.

Naha sarvkihis, marrask- ja pärisnahas ning ekriinses higis saavutatakse kõrged flukonasooli kontsentratsioonid, mis ületavad seerumikontsentratsioone. Flukonasool akumuleerub naha sarvkihis. Kui flukonasooli manustati annuses 50 mg ööpäevas, oli 12 päeva pärast ravi algust flukonasooli

konsentratsioon 73 mikrogrammi/g ja 7 päeva pärast ravi lõppu ikka veel 5,8 mikrogrammi/g. Kui flukonasooli manustati annuses 150 mg üks kord nädalas, oli 7 päeva pärast ravi algust flukonasooli konsentratsioon naha sarvkihis 23,4 mikrogrammi/g ja 7 päeva pärast teist annust 7,1 mikrogrammi/g.

Flukonasooli konsentratsioon pärast 4-kuulist ravi annuses 150 mg üks kord nädalas oli 4,05 mikrogrammi/g tervetes küüntes ja 1,8 mikrogrammi/g kahjustatud küüntes ning flukonasool oli ikka veel mõõdetav küüneproovides 6 kuud pärast ravi lõppu.

#### Biotransformatsioon

Flukonasool metaboliseerub ainult vähesel määral. Ainult 11% radioaktiivselt märgistatud annusest eritub uriiniga muutunud kujul. Flukonasool on isosüümide CYP2C9 ja CYP3A4 selektiivne inhibiitor (vt lõik 4.5). Flukonasool on ka isoensüüm CYP2C19 inhibiitor.

#### Eritumine

Flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi. Peamine eritumistee on renaalne, ligikaudu 80% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Flukonasooli kliirens on proportsionaalne kreatiini kliirensiga. Tsirkuleerivate metaboliitide kohta puuduvad tõendid.

Pikk poolväärtusaeg võimaldab vaginaalkandidiaasi ravida ühekordse annusega ning teiste näidustuste korral kasutada annuseid üks kord ööpäevas ja üks kord nädalas.

#### Farmakokineetika neerukahjustuse korral

Raske neerupuudulikkusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 20 ml/min) pikenes poolväärtusaeg 30 tunnilt 98 tunnini. Seetõttu on vajalik annuse vähendamine. Flukonasooli saab organismist eemaldada hemodialüüsi teel ja vähemal määral peritoneaaldialüüsiga. Pärast kolmetunnist hemodialüüsiseansi on ligikaudu 50% flukonasoolist verest eemaldatud.

#### Farmakokineetika lastel

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

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

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

#### Farmakokineetika eakatel patsientidel



Farmakokineetiline uuring viidi läbi 22 patsiendil vanuses 65 aastat või rohkem, kes said 50 mg flukonasooli ühekordse suukaudse annuse. Kümme neist patsientidest sai samaaegselt diureetikume. 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 oli 46,2 tundi. Need farmakokineetiliste parameetrite väärtused on kõrgemad kui tervetel noortel meessoost vabatahtlikel teatatud analoogsed väärtused. Diureetikumide samaaegne manustamine ei muutnud oluliselt AUC või  $C_{max}$  väärtuseid. Ka kreatiniini kliirens (74 ml/min), uriinist muutumatu kujul eritatud ravimi osakaal (0...24 h, 22%) ja flukonasooli hinnanguline renaalne kliirens (0,124 ml/min/kg) olid eakatel patsientidel üldiselt madalamad kui noortel vabatahtlikel. Seega tunduvad flukonasooli farmakokineetika muutused eakatel olevat seotud vähenenud neerutalitlusega selles vanuserühmas.

### 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.

#### Kartsinogenees

Flukonasoolil ei ilmnunud kartsinogeenset toimet hiirtel ega rottidel, keda raviti suukaudselt 24 kuu jooksul annustega 2,5, 5 või 10 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 2...7-kordne soovituslik annus inimesel). Isastel rottidel, keda raviti annustega 5 ja 10 mg/kg ööpäevas, täheldati suuremat hepatotsellulaarse adenoomi esinemissagedust.

#### Reproduktiivtoksilisus

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

Toimeid lootele ei esinenud annuste 5 või 10 mg/kg korral; annuste 25 ja 50 mg/kg ning suuremate annuste puhul täheldati loodete anatoomiliste variatsioonide (lisaroided, neeruvaagna laienemine) sagenemist ja hilinenud luustumist. Annuste 80...320 mg/kg puhul oli loodete suremus rottidel suurenenud ja väärendite hulka kuulusid lainjad roided, hundikurk ja ebanormaalne kraniofatsiaalne luustumine.

Suukaudse annuse 20 mg/kg korral hilines veidi poegimine ja samas täheldati mõnedel emasloomadel intravenoossete annuste 20 mg/kg ja 40 mg/kg puhul düstookiat ning poegimise pikenemist. Poegimishäireid peegeldas surnultsündide arvu vähenemine ja vastsündinute elulemuse vähenemine nende annuste puhul. Sellised toimed poegimisele vastavad suurte flukonasooli annuste liigispetsiifilisele östrogeeni langetavale toimele. Sellist hormoonide tasakaalu muutust ei ole täheldatud flukonasooliga ravitud naistel (vt lõik 5.1).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

*Fluconazole Portfarma, 50 mg:*

#### Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalne tselluloos (E460)

Preželatiniseeritud maisitärklis

Kolloidne ränidioksiid (E551)

Magneesiumstearaat (E 470b)

Naatriumlaurüülsulfaat

### Kapsli kest

Titaandioksiid (E171)

Kinoliinkollane (E104)

Kollane raudoksiid (E172)

Patentsinine V (E131)

Želatiin

*Fluconazole Portfarma, 150 mg:*

### Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalne tselluloos (E460)

Preželatiniseeritud maisitärklis

Kolloidne ränidioksiid (E551)

Magneesiumstearaat (E 470b)

Naatiumlaurüülsulfaat

### Kapsli kest

Titaandioksiid (E171)

Kinoliinkollane (E104)

Päikeseloojangukollane (E110)

Želatiin

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistev PVC/alumiiniumblister.

Pakendi suurused:

Fluconazole Portfarma, 50 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 või 100 kõvakapslit.

Fluconazole Portfarma 150 mg: 1, 2 või 4 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Portfarma ehf

Köllunarklettsvegi 2

104 Reykjavík

Island

**8. MÜÜGILOA NUMBRID**

50 mg: 664909

150 mg: 665009

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.12.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2013

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud septembris 2013**