

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflazon 150 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg flukonasooli.

INN. *Fluconazolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks kapsel sisaldab 141,9 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Helesinise kapslikeha ja kapslikaanega kapslid on täidetud valge kuni peaaegu valge pulbriga.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Diflazon on näidustatud järgmiste seeninfektsioonide raviks täiskasvanutel (vt lõik 5.1):

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

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

Seentevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid ravijuhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Ühekordne üksikannus 150 mg.

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

Ühekordse üksikannuse manustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt ja manustamine ei sõltu toidust.

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

4.3 Vastunäidustused

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

Tuginedes mitme annusega ravi käsitleva koostoimeuuringu tulemustele, on samaaegne ravi terfenadiiniga vastunäidustatud patsientidele, keda ravitakse flukonasooli korduvate annustega 400 mg ööpäevas või rohkem.

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 Diflazon'i kasutada *Tinea capitis*'e raviks.

Krüptokokoos

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

Sügavad endeemilised mükoosid

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

Neerud

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

Neerupealiste puudulikkus

Ketokonasool põhjustab teadaolevalt neerupealiste puudulikkust, mida on harvadel juhtudel täheldatud ka flukonasooli kasutamisel.

Samaaegse prednisooni raviga seotud neerupealiste puudulikkust on kirjeldatud lõigus 4.5 „Flukonasooli mõju teistele ravimitele”.

Maks ja sapiteed

Diflazon'i manustamisel maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Diflazon'i on seostatud raske maksatoksilisuse harvade juhtudega, millega on kaasnenud surmajuhtumeid, eeskätt patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud raskeid tervisehäireid.

Flukonasooliga seotud maksatoksilisuse korral ei ole täheldatud mingit seost ööpäevase koguannuse suuruse, ravi kestuse, patsiendi soo ega vanusega. Flukonasooli maksatoksilisus on tavaliselt olnud möödud pärast ravi katkestamist.

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

Kardiovaskulaarne süsteem

Mõningaid asoole, sealhulgas ka flukonasooli, on seostatud QT-intervalli pikenemisega elektrokardiogrammis. Flukonasool põhjustab QT-intervalli pikenemist kaaliumikanali voo inhibeerimise kaudu. Teiste ravimite (nagu amiodaroon) poolt põhjustatud QT-intervalli pikenemine võib olla võimendatud tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 inhibeerimise tõttu. Diflazon'i turuletulekujärgsetes ohutusuringutes on väga harva täheldatud QT-intervalli pikenemist ja *torsade de pointes*'i. Kõikidel neil juhtudel oli tegemist raskelt haigete patsientidega, kellel oli mitu kaasuvat riskitegurit nagu strukturealne südamehaigus, elektrolüütide tasakaaluhäired ja samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võisid südamerütmihäirete tekkele kaasa aidata. Hüpokaleemia ja kaugelearenenud südamepuudulikkusega patsientidel esineb suurem risk eluohtlike ventrikulaarsete arütmiate ja *torsade de pointes*'i tekkeks.

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

Halofantriin

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

Dermatoloogilised reaktsioonid

Harva on patsientidel flukonasooliga ravi ajal arenenud ekfoliatiivsed nahareaktsioonid nagu näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekroolüüs. Teatatud on eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). 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 flukonasooliga ravi 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 tugev CYP2C19 inhibiitor. Jälgida tuleb Diflazon'i 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).

Kandidiaas

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

Laktoos

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

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

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 kardiaalset tüsistusi, sh *torsade de pointes*'i. Kontrollitud uuring näitas, et samaaegne 200 mg flukonasooli kasutamine üks kord ööpäevas ja 20 mg tsisapriidi kasutamine neli korda ööpäevas viis tsisapriidi plasmataseme olulise tõusuni ja QTc-intervalli pikenemiseni. Flukonasooliga ravi saavatele patsientidele on tsisapriidi samaaegne manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Terfenadiin

Et patsientidel, kes samaaegselt terfenadiiniga tarvitasid asooliühendeid, on esinenud raskeid südame rütmihäireid lisaks QTc-intervalli pikenemisele, on teostatud koostoimeuuringuid. Ühes uuringus, kus flukonasooli kasutati annuses 200 mg ööpäevas, ei tekkinud QTc-intervalli pikenemist. Teises uuringus, kus flukonasooli kasutati annustes 400 mg ja 800 mg ööpäevas, ilmnis, et flukonasool annuses 400 mg või rohkem ööpäevas, tõstab oluliselt terfenadiini taset plasmas, kui neid kahte ravimit tarvitatakse samaaegselt. Terfenadiini kasutamine samaaegselt koos flukonasooliga annustes 400 mg või rohkem on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui flukonasooli kasutatakse annuses alla 400 mg ööpäevas koos terfenadiiniga, tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

Astemisool

Flukonasooli ja astemisooli kooskasutamine võib vähendada astemisooli kliirensit. Tulemuseks on astemisooli suurenenud plasmakontsentratsioon, mis võib viia QT-intervalli pikenemiseni ja harva ka *torsade de pointes*'ini. Flukonasooli ja astemisooli samaaegne tarvitamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Pimosiid

Kuigi ei ole läbi viidud uuringuid *in vitro* ega *in vivo*, samaaegne flukonasooli ja pimosiidi kasutamine võib viia pimosiidi metabolismi inhibeerimiseni. Pimosiidi suurenenud plasmakontsentratsioon võib viia QT-intervalli pikenemiseni ja harva ka *torsade de pointes*'ini. Flukonasooli ja pimosiidi samaaegne tarvitamine 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 *torsade de pointes*'i tekkimisega. Flukonasooli ja kinidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Eritromütsiin

Flukonasooli ja eritromütsiini samaaegsel manustamisel võib suureneda kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli pikenemine, *torsade de pointes*) ja selle tagajärjel tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Flukonasooli ja eritromütsiini samaaegne kasutamine 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 suurened kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli pikenedamine, *torsade de pointes*) ja selle tagajärjel tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Seda kombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.4).

Flukonasooli samaaegne kasutamine ravimitega, mida tuleb kasutada ettevaatusega:

Amiodaroon

Flukonasooli ja amiodarooni samaaegne kasutamine võib suurendada QT-intervalli pikenedamise riski. Seetõttu tuleb flukonasooli ja amiodarooni samaaegse manustamise korral olla ettevaatlik, eriti flukonasooli suurte annuste puhul (800 mg).

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

Teiste ravimite mõju flukonasoolile

Rifampitsiin

Flukonasooli ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel vähenes flukonasooli AUC 25% võrra ja poolväärtusaeg lühenes 20% võrra. Patsientidel, kes saavad samaaegselt rifampitsiini, tuleks kaaluda flukonasooli annuse suurendamist.

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

Hüdroklorotiasiid

Farmakokineetilise koostoimeuuringus samaaegselt flukonasooli saavatele tervetele vabatahtlikele korduva hüdroklorotiasidi annuse manustamisel suurenes flukonasooli plasmakontsentratsioon 40% võrra. Sellise ulatusega toime puhul ei ole vajadust muuta flukonasooli annustamist patsientidel, kes saavad samaaegselt diureetikume.

Flukonasooli mõju teistele ravimitele

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

Abrotsitiniib

Flukonasool (CYP2C19, 2C9, 3A4 inhibiitor) suurendas abrotsitiniibi aktiivse osa ekspositsiooni 155%. Kui seda manustatakse koos flukonasooliga, kohandage abrotsitiniibi annust vastavalt abrotsitiniibi väljakirjutamise teabes toodud juhistele.

Alfentaniil

Flukonasooli (400 mg) ja intravenoosse alfentaniili (20 mikrogrammi/kg) koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes alfentaniili AUC₁₀ 2-kordselt, tõenäoliselt seoses CYP3A4 inhibeerimisega. Vajalik võib olla alfentaniili annuse kohandamine.

Amitriptüliin, nortriptüliin

Flukonasool suurendab amitriptüliini ja nortriptüliini toimet. 5-nortriptüliini ja/või S-amitriptüliini taset võib mõõta kombinatsioonravi alustamisel ja ühe nädala möödudes peale ravi alustamist. Amitriptüliini/nortriptüliini annust tuleb vajadusel kohandada.

Amfoteritsiin B

samaaegne flukonasooli ja amfoteritsiin B manustamine nakatunud normaalsele ja immunosupresseeritud hiirtele andis järgnevaid tulemusi: süsteemse infektsiooni korral *C. albicans*´iga vähene aditiivne antifungaalne efekt, vastastikust mõju ei olnud intrakraniaalsel infektsioonil *Cryptococcus neoformans*´iga ja antagonismi nende kahe ravimi vahel süsteemse infektsiooni korral *A. Fumigatus*´ega. Nende uuringute kliiniline tähtsus on teadmata.

Antikoagulandid

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

Asitromütsiin

Avatud, randomiseeritud uuringus 18 terve vabatahtlikuga hinnati asitromütsiini 1200 mg suukaudse ühekordse annuse mõju flukonasooli 800 mg suukaudse ühekordse annuse farmakokineetikale nagu ka flukonasooli mõju asitromütsiini farmakokineetikale. Flukonasooli ja asitromütsiini vahel ei olnud märkimisväärset farmakokineetilist mõju.

Bensodiasepiinid (lühitoimelised) nt midasolaam, triasolaam

Midasolaami suukaudse manustamise korral samaaegselt flukonasooliga suureneb midasolaami kontsentratsioon ning selle psühhomotoorne toime võib seeläbi oluliselt tugevneda. 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 potentsieritud ja prolungeeritud toimet täheldati ravis koos flukonasooliga. Kui flukonasooliga ravi saav patsient vajab samaaegselt ravi ka mõne bensodiasepiiniga, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning kaaluda bensodiasepiini annuse vähendamist.

Karbamasepiin

Flukonasool inhibeerib karbamasepiini metabolismi ja suurendab karbamasepiini plasmakontsentratsiooni 30%. Samaaegse ravi korral on oht karbamasepiini toksilisuse tekkeks. Sõltuvalt täheldatud koostoime ulatusest/karbamasepiini kontsentratsioonist vereplasmas võib olla vajalik karbamasepiini annuse kohandamine.

Kaltsiumikanali antagonistid

Kaltsiumikanali teatud 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) samaaegsel kasutamisel tselekoksiibiga (200 mg) suureneb tselekoksiibi C_{max} 68% ja AUC 134%. 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.

Fentaniül

Fentanüüli ja flukonasooli võimalikust koostoimest tingituna on teatatud ühest surmajuhtumist, mille puhul arvatavasti oli tegemist fentanüüli intoksikatsiooniga. 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 HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, mis metaboliseeruvad CYP3A4 kaudu (nt atorvastatiin ja simvastatiin) või CYP2C9 kaudu (nt fluvastatiin) suureneb (annusest sõltuvalt) müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk tingituna statiini metabolismi aeglustumisest maksas. Kui samaaegne ravi nii flukonasooli kui HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga on vajalik, siis tuleb patsienti jälgida müopaatia ja rabdomüolüüsi sümptomite suhtes ning kontrollida kreatiniinkinaasi sisaldust vereplasmas. Kreatiniinkinaasi vereplasma sisalduse olulise suurenemise või müopaatia/rabdomüolüüsi diagnoosimise või kahtluse korral tuleb ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega lõpetada. Vastavalt statiinide ravimiteabele võib osutada vajalikuks kasutada HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite väiksemaid annuseid.

Ibrutiniib

CYP3A4 mõõduka tugevusega inhibiitorid nagu flukonasool suurendavad ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni ning võivad suurendada toksilisuse riski. Kui kombinatsiooni vältimine ei ole võimalik, tuleb inhibiitori kasutamise ajal ibrutiniibi annust vähendada 280 mg-le üks kord ööpäevas (kaks kapslit) ning tagada hoolikas kliiniline jälgimine.

Ivakaftoor (monoteraapiana või kombinatsioonis sama raviklassi ravimitega)

Flukonasooli kooskasutamine ivakaftooriga (tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (TFTR) potentseerija) suurendas ivakaftoori ekspositsiooni 3-kordselt ja hüdroksümetüülivakaftoori (M1) ekspositsiooni 1,9-kordselt. Ivakaftoori (monoteraapiana või kombinatsioonis) annust on vaja vähendada vastavalt ivakaftoori (monoteraapiana või kombinatsioonis) ravimiteabele.

Olapariib

Mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitorid nagu flukonasool suurendavad olapariibi plasmakontsentratsiooni; kooskasutamine ei ole soovitatav. Kui kombinatsiooni vältimine ei ole võimalik, tohib olapariibi kasutada annuses 200 mg kaks korda ööpäevas.

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

Tsüklosporiin

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

Everoliimus

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

Siroliimus

Flukonasool suurendab siroliimuse plasmakontsentratsiooni tõenäoliselt CYP3A4 ja P-glükoproteiini abil toimuva siroliimuse metabolismi inhibeerimise teel. 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 metaboliseerimist aktiivseks metaboliidiks (E-31 74), mistõttu võib väheneda losartaani angiotensiin II retseptoreid blokeeriv toime. Samaaegse ravi korral, flukonasool koos losartaaniga, tuleb pidevalt jälgida patsientide vererõhku.

Lurasidoon

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid, nagu flukonasool, võivad suurendada lurasidooni plasmakontsentratsiooni. Kui samaaegset kasutamist ei saa vältida, tuleb vähendada lurasidooni annust vastavalt soovitudele lurasidooni ravimiteabes.

Metadoon

Flukonasool võib suurendada metadooni plasmakontsentratsiooni. Samaaegse ravi korral flukonasooli ja metadooniga võib olla vajalik metadooni annuse kohandamine.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)

Flukonasooli manustamisel koos flurbiprofeeni suurenesid flurbiprofeeni C_{max} 23% ja AUC 81% võrra, võrreldes kui flurbiprofeeni üksinda manustati. Samuti suurenes flukonasooli ja ratseemilise ibuprofeeni (400 mg) koosmanustamisel ibuprofeeni farmakoloogiliselt aktiivse isomeeri [S-(+)-ibuprofen] C_{max} 15% ja AUC 82%, võrreldes sellega, kui manustati ainult ratseemilist ibuprofeeni.

Ehkki vastavaid koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasool suurendada ka teiste CYP2C9 poolt metaboliseeritavate MSPVA-de (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 AUC24 75% võrra ja C_{min} 128% võrra. Samaaegse manustamise korral tuleb jälgida fenütoiini plasmakontsentratsiooni, et ära hoida fenütoiini toksilisust.

Prednisoon

Avaldatud on üks koostoime juhtum, kus prednisooniga ravi 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. Prednisooniga ravi 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 korruga 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 ja C_{max} -i ligikaudu 55% võrra. Koostoimeid sakvinaaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud, samas võivad need olla enam väljendunud. Vajalik võib olla sakvinaaviiri annuse kohandamine.

Sulfoniüluuread

Flukonasooli toimel pikeneb sulfonüüluurea preparaatide (kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid ja tolbutamiid) poolväärtusaeg. Sulfonüüluurea preparaate manustades koos flukonasooliga, tuleb silmas pidada hüpoglükeemia tekke võimalust.

Teofülliin

Kliinilises koostoimeuuringus on täheldatud teofülliooni plasmakliirensi vähenemist 18%, kui seda on manustatud koos 200 mg flukonasooliga 14 päeva jooksul. Patsiente, kes saavad ravi teofülliooni suurte annustega või kellel on mõnel muul põhjusel oht teofülliooni toksilisuse tekkeks, tuleb samaaegse ravi korral flukonasooliga hoolikalt jälgida teofülliooni toksilisuse nähtude suhtes. Toksilisuse nähtude tekkel tuleb raviskeemi muuta.

Tofatsitiniib

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

Tolvaptaan

Ekspositsioon tolvaptaanile suureneb oluliselt (AUC väärtus 200%; C_{max} väärtus 80%), kui tolvaptaani (CYP3A4 substraat) manustatakse koos flukonasooliga (CYP3A4 mõõdukas inhibiitor). Seetõttu on oht kõrvaltoimete tekkeks märkimisväärselt suurenenud, eriti olulisel määral diureesi suurenemine, dehüdratsioon ja äge neerupuudulikkus. Samaaegsel manustamisel tuleb tolvaptaani annust vähendada, nagu on kirjeldatud tolvaptaani ravimiteabes, ja patsienti tuleb hoolikalt jälgida tolvaptaaniga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Igihalja (Vinca) alkaloidid

Ehkki vastavaid koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasool oma CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu suurendada samal ajal manustatavate igihalja (Vinca) alkaloidide (näiteks vinkristiin ja vinblastiin) sisaldust vereplasmas ja põhjustada neurotoksilisust.

A-vitamiin

Avaldatud on üks juhtum, kus patsiendil, kes sai kombinatsioonravi all-*trans*-retiinhappega (A-vitamiini happeline vorm) ja flukonasooliga, tekkis aju pseudotuumor, mis kadus pärast flukonasooli manustamise lõpetamist. A-vitamiini ja flukonasooli võib korraga kasutada, ent tuleb arvestada kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete tekkevõimalusega.

Vorikonasool (CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor)

Suukaudse vorikonasooli (400 mg iga 12 tunni kohta 1. päeval, seejärel 200 mg iga 12 tunni kohta 2,5 päeva jooksul) ja suukaudse flukonasooli (400 mg 1. päeval, seejärel 200 mg iga 24 tunni kohta 4 päeva jooksul) koosmanustamisel 8-le tervele mehele põhjustas vorikonasooli C_{max} -i ja AUC $_{\tau}$ suurenemist keskmiselt vastavalt 57% (90% usaldusvahemik: 20% ja 107%) ja 79% (90% usaldusvahemik: 40% ja 128%). Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või sagedust, mis kõrvaldaksid selle toime, ei ole kindlaks tehtud. Vorikonasooliga seotud kõrvalnähtude jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjest pärast flukonasooli kasutamist (vt lõik 4.5).

Zidovudiin

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

Asitromütsiin

18 tervel vabatahtlikul läbiviidud avatud, randomiseeritud, kolme grupiga ristuvus uuringus hinnati asitromütsiini 1200 mg suukaudse ühekordse annuse mõju flukonasooli 800 mg suukaudse ühekordse annuse farmakokineetikale ning flukonasooli toimeid asitromütsiini farmakokineetikale. Olulisi

farmakokineetilisi koostoimeid flukonasooli ja asitromütsiini vahel ei täheldatud.

Suukaudsed kontratseptiivid

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

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

Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Enne rasestumist on soovitatav pärast ühekordse annuse manustamist või ravikuuri lõpetamist ligikaudu ühenädalane väljauhtmisperiood (vastab 5...6 poolväärtusajale) (vt lõik 5.2).

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

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

Imetamine

Flukonasool eritub rinnapiima ja kontsentratsioon rinnapiimas on sarnane vereplasmaga (vt lõik 5.2). Imetamist tohib jätkata pärast flukonasooli 150 mg annuse ühekordset manustamist. Pärast flukonasooli korduvat või suure annuses manustamist ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Arvesse tuleb võtta imetamise positiivset mõju arengule ja tervisele, ema kliinilist vajadust kasutada flukonasooli ning flukonasoolist või ema haigusseisundist tingitud võimalikku kahjulikku mõju rinnaga toidetavale lapsele.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Diflazon'i toime kohta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Patsiente tuleb hoiatada, et Diflazon'i võtmine võib põhjustada pearinglust või krampe (vt lõik 4.8) ja

neil tuleb soovitada nimetatud sümptomite ilmnemisel autojuhtimisest ning masinate käsitlemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Flukonasooli raviga seoses on teatatud eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS) (vt lõik 4.4).

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

Diflazon'i 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 (esinemissagedust ei ole olemasolevate andmete põhjal võimalik hinnata).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	Agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired			Anafülaksia	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu vähenemine	Hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüpokaleemia	
Psühhiaatrilised häired		Somnolentsus, unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Krambid, paresteesia, pearinglus, maitsetundlikkuse häired	Treemor	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus		
Südame häired			<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus		
Maksa ja sapiteede häired	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4)	Kolestaas (vt lõik 4.4), kollatõbi (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)	Eruptsioon* (vt lõik 4.4), urtikaaria (vt lõik 4.4), nahasügelus, suurenenud higistamine	Epidermise toksiline nekrolüüs, (vt lõik 4.4), Stevensi-Johnsoni sündroom (vt lõik 4.4), äge generaliseerunud eksantemaatiline pustuloos (vt lõik 4.4), eksfoliatiivne dermatiit, angioödeem, näopiirkonna turse, alopeetsia	Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, halb enesetunne, asteenia, palavik		

* sealhulgas eruptsioon kombineeritud ravimist

Lapsed

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Flukonasooli üleannustamise korral on täheldatud hallutsinatsioone ja paranoilist käitumist.

Ravi

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Flukonasool kuulub triasoolsete seenevastaste ravimite klassi. Selle peamiseks toimemehhanismiks on seeneraku tsütokroom P450 poolt vahendatud 14-alfa-lanosterooli demetüleerimise pärssimine, mis on tähtis etapp seeneraku ergosterooli biosünteesis. 14-alfa-metüülsteroolide kumuleerumine korreleerub sellele järgneva ergosterooli kadumisega seeneraku membraanist ja võib olla vastutav flukonasooli seenevastase toime eest. On näidatud, et flukonasool toimib suurema spetsiifilisusega seente

tsütokroom P450 ensüümsüsteemidesse kui erinevatesse imetajate tsütokroom P450 ensüümsüsteemidesse.

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

Tundlikkus *in vitro*

In vitro tingimustes on näidatud, et flukonasoolil on seenevastane toime enamike kliiniliselt esinevate *Candida* liikide suhtes (sh *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* on flukonasooli suhtes väiksema tundlikkusega ning *C. krusei* ja *C. auris* on flukonasooli suhtes resistentsed. Flukonasooli MIK ja epidemioloogiline piir (*epidemiological cut-off value*, ECOFF) on *C. guilliermondii* puhul suurem kui *C. albicans*'i puhul.

In vitro tingimustes on näidatud, et flukonasool toimib ka sellistesse mikroorganismidesse nagu *Cryptococcus neoformans* ja *Cr. gattii* ning samuti endeemilistesse hallitusseentesse, nagu *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ja *Paracoccidioides brasiliensis*.

FK/FD omaduste suhe

Loomkatsetes leiti korrelatsioon MIK väärtuste ja tõhususe vahel *Candida* spp. põhjustatud eksperimentaalsete mükooside vastu. Kliinilistes uuringutes täheldati peaaegu 1:1 lineaarset suhet AUC ja flukonasooli annuse vahel. On olemas ka otsene, kuid puudulik seos AUC või annuse ja selle vahel kui edukas ravivastus saavutatakse suuõõne kandidiaasi ja vähemal määral kandidaemia ravis. Samamoodi on paranemine vähem tõenäoline infektsioonide puhul, mille on põhjustanud flukonasooli kõrgema MIK-ga tüved.

Resistentsusmehhanism

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

Candida tavaliselt tundlikel liikidel hõlmab kõige sagedamini esinev resistentsuse tekkemehhanism asoolide sihtensüüme, mille ülesanne on ergosterooli biosüntees. Resistentsust võivad põhjustada muteerumine, ensüümi tootmise suurenemine, ravimi väljavoolumehhanismid või kompensatoorsete radade tekkimine.

On registreeritud superinfektsioonide juhte mõnede teiste *Candida* liikidega kui *C. albicans*, mis on sageli flukonasooli suhtes väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*) või resistentsed (nt *C. krusei*, *C. auris*). Selliste infektsioonide korral võib osutuda vajalikuks mõni alternatiivne seenevastane ravi. Resistentsusmehhanisme ei ole *Candida* mõnede olemuslikult resistentsete (*C. krusei*) või viimasel ajal levima hakanud (*C. auris*) liikide puhul lõplikult kindlaks tehtud.

Kriitilised kontsentratsioonid (EUCAST-i kriteeriumite kohaselt)

Farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste (FK/FD) andmete analüüside ja *in vitro* tundlikkuse ning kliinilise vastuse alusel on EUCAST-AFST (Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse kontrolli komitee ja seenevastase tundlikkuse kontrolli alamkomitee) kindlaks määranud flukonasooli piirväärtused *Candida* liikide jaoks (EUCAST-i flukonasooli käsitleva dokumendi versioon 3, 2020; Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse kontrolli komitee, seenevastased ravimid, MIK-ide tõlgendamise piirväärtuste tabelid, versioon 10.0, kehtib 04. aprillist 2020). Need on jagatud liikidega mitteseotud piirväärtusteks, mis on kindlaks määratud peamiselt FK/FD andmete alusel ja on sõltumatud MIK jaotusest konkreetsetes liikides, ning liigispetsiifilisteks piirväärtusteks nende liikide jaoks, mida kõige

sagedamini seostatakse infektsioonidega inimestel. Need piirväärtused on toodud allolevas tabelis.

Seenevastane ravim	Liigispetsiifilised piirväärtused (S</R>)						Liikidega mitteseotud piirväärtused ^A S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonasool	2/4	2/4	0,001*/16	--	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 kontroll ei ole soovitatav, sest liik on halb sihtmärk selle ravimiga ravimisel.

* = kogu *C. glabrata* on mõõdukalt tundlikus kategoorias. Kui *C. glabrata* suhtes on MIK-ide väärtused üle 16 mg/l, tuleb seda tõlgendada resistentsusena. Kategooria „tundlik“ ($\leq 0,001$ mg/l) on lihtsalt selleks, et vältida mõõdukalt tundlike tüvede valesti klassifitseerimist tundlikeks (S) tüvedeks. Mõõdukalt tundlik – tundlik, suurem ekspositsioon: mikroorganism klassifitseeritakse kui „tundlik, suurem ekspositsioon“, kui on suur tõenäosus, et ravi on edukas sellepärast, et ekspositsioon ravimile on suurenenud annustamisskeemi kohandamise või ravimi suurema kontsentratsiooni tõttu infektsioonikohas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Flukonasooli farmakokineetika on ühesugune nii intravenoosel kui suukaudsel manustamisel.

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub flukonasool hästi ja plasmasisaldus (ning süsteemne bioaadavus) on rohkem kui 90% sisaldusest, mis saavutatakse intravenoosel manustamisel. Toidu samaaegne tarvitamine ei mõjuta suukaudset imendumist. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 0,5...1,5 tundi pärast manustamist. Plasmakontsentratsioonid on proportsionaalsed annustega. 90% tasakaalukontsentratsioonist saabub 4...5 päevaga, kui iga päev manustatakse üks annus. Löökkannuse manustamine (esimesel päeval 2-kordne ööpäevane annus) võimaldab saavutada ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsioonist kahe päevaga.

Jaotumine

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

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

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

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Farmakokineetika neerukahjustuse korral

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

Farmakokineetika imetamise ajal

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

Farmakokineetika lastel

Farmakokineetilisi andmeid hinnati 113-1 lapsel viies uuringus: kaks üksikannuse uuringut, kaks mitme annusega uuringut ja uuring enneaegsetel vastsündinutel. Ühe uuringu andmed ei olnud tõlgendatavad muutuste tõttu ravimi koostises uuringu käigus. Lisaandmed olid saadaval *compassionate use* uuringust.

Pärast 2...8 mg/kg flukonasooli manustamist lastele vanuses 9 kuud kuni 15 aastat, leiti AUC 38 mikrogrammi h/ml annuse 1 mg/kg kohta. Keskmine flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 15 kuni 18 tundi ja jaotusruumala ligikaudu 880 ml/kg pärast korduvaid annuseid. Flukonasooli plasma eliminatsiooni pikem poolväärtusaeg, ligikaudu 24 tundi, leiti pärast ühekordset annust. See on võrreldav flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusajaga pärast ühekordset 3 mg/kg intravenoossest manustamist lastele vanuses 11 päeva kuni 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 kuni 1,10 kg). Seitse patsienti lõpetasid protokoll; maksimaalselt viis intravenooset flukonasooliga infusiooni 6 mg/kg manustati iga 72 tunni järel. Keskmine poolväärtusaeg (tundides) oli 1. päeval 74 (vahemik 44...185), mis ajaga vähenes kuni keskmiselt 53-ni (vahemik 30...131) 7. päeval ja 47-ni (vahemik 27...68) 13. päeval. Kontsentratsiooniaja kõvera alune pindala (mikrogrammi h/ml) oli 271 (vahemik 173...385) 1. päeval ja see suurenes keskmiselt 490-ni (vahemik 292...734) 7. päeval ja vähenes keskmiselt 360-ni (vahemik 167...566) 13. päeval. Jaotusruumala (ml/kg) oli 1183 (vahemik 1070...1470) 1. päeval ja see suurenes ajaga keskmiselt 1184-ni (vahemik 510...2130) 7. päeval ja 1328-ni (vahemik 1040...1680) 13. päeval.

Farmakokineetika eakatel patsientidel

Kahekümne kahel ≥ 65 -aastasel patsiendil viidi ühekordse suukaudse flukonasooli annusega 50 mg läbi farmakokineetiline uuring. Kümme patsienti said kaasvalt ravi diureetikumidega. Suurim plasmakontsentratsioon C_{max} (1,54 mikrogrammi/ml) saabus 1,3 tundi pärast manustamist. Keskmine AUC oli $76,4 \pm 20,3$ mikrogrammi h/ml ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 46,2 tundi. Nimetatud farmakokineetilised parameetrid on kõrgemad, kui on täheldatud tervetel noortel meessoost vabatahtlikel. Samaaegne diureetikumide manustamine ei mõjutanud olulisel määral AUC või C_{max} väärtusi. Ka kreatiniini kliirens (74 ml/min), muutumatul kujul uriiniga eritatud ravimi osakaal (0...24 tundi, 22%) ja flukonasooli hinnanguline renaalne kliirens (0,124 ml/min/kg) olid eakatel patsientidel kõrgemad kui noortel vabatahtlikel. Seega näib flukonasooli jaotumise muutus eakatel patsientidel olevat seotud vanemate patsientide populatsioonile iseloomuliku neerufunktsiooni langusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Kantserogeensus

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

Mutageensus

Koos flukonasooli metaboolse aktivatsiooniga või selle puudumisel, olid mutageensuse testid negatiivsed nelja *Salmonella typhimurium* tüvega ja hiire lümfoomi L5178Y süsteemiga. Tsütogeneetilised uuringud *in vivo* (hiire luuüdirakud, pärast flukonasooli suukaudset manustamist) ja *in vitro* (1000 mikrogrammi/ml flukonasooli toime inimese lümfotsüütidele) ei andnud mingeid tõendeid kromosoomide mutatsioonide kohta.

Reproduktsoonitoksilisus

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

Annused 5 või 10 mg/kg ei avaldanud loodetele mingit toimet; 25 ja 50 mg/kg ning suuremate annuste puhul täheldati loodete anatoomiliste häirete (liigsed roided, neeruvaagna laienemine) esinemissageduse suurenemist ja hilinenud luustumist. Annuste puhul, mis jäid vahemikku 80...320 mg/kg, suurenes rottide hulgas embrüote suremus ja loodetel esinevate häirete, sh laineliste roiete, suulaelõhe ja ebahariliku kraniofatsiaalse luustumise esinemissagedus.

Suukaudse annuse 20 mg/kg korral hilines veidi poegimine ja samas täheldati mõnedel emasloomadel intavenoossete annuste 20 mg/kg ja 40 mg/kg korral düstookiat ja sünnitustegevuse pikenemist. Kõrvalekalded sünnitegevuses kajastusid surnult sündide väheses sagenemises ja sünnitusjärgse elulemuse languses nende annuste korral. Mõju rottide sünnitegevusele seletub liigispetsiifilise omadusega, mis seisneb östrogeenide taseme languses flukonasooli kõrgete annuste toimel. Sellist hormoonide tasakaalu muutust ei ole täheldatud flukonasooliga ravitud naistel (vt lõik 5.1).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Kolloidne ränidioksiid, veevaba

Naatriumlaauriülsulfaat
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Sinine värvaine V (E131)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (Al foolium, PVC/PVDC foolium): üks 150 mg kõvakapsel (üks 1 kapsliga blisterpakend) karbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

308000

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2023