

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan 150 mg, kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 150 mg flukonasooli.

INN: *Fluconazolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks kõvakapsel sisaldab 149,12 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

150 mg želatiinist kõvakapslil on türkiissinine kapslikeha ja türkiissinine kapslikaas, millele on musta tindiga trükitud "Pfizer" ja "FLU-150". Kapsli suurus on nr 1.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Diflucan on näidustatud järgmiste seeninfektsioonide raviks (vt lõik 5.1).

Diflucan on näidustatud täiskasvanutel järgmistel juhtudel:

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

Diflucan on näidustatud täiskasvanutel järgmiseks profülaktikaks:

- Krüptokokkmeningiidi retsidiiv patsientidel, kellel on kõrge risk taastekkeks.
- Orofarüingealse või ösofagealse 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)).

Diflucan on näidustatud ajalistele vastündinutele, imikutele, väikelastele, lastele ja noorukitele vanuses 0...17 aastat:

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

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

Seenevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid ravijuhendeid.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

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

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

Näidustused		Annustamine	Ravi kestus
	- <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 üks kord ööpäevas	Manustamist tuleb alustada mitu päeva enne eeldatava neutropeenia teket ja jätkata veel 7 päeva pärast neutropeenia taandumist, kui neutrofiilide arv on tõusnud üle 1000 raku mm <sup>3</sup> kohta.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

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

#### *Neerukahjustus*

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

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Protsent soovitatavast annusest
> 50	100%
≤ 50 (ei saa hemodialüüsi)	50%
Hemodialüüsil	100% pärast iga hemodialüüsi

Hemodialüüsil patsiendid peaksid saama 100% soovitatud annusest pärast hemodialüüsi; patsiendid, kes ei saa dialüüsi, peaksid saama vähendatud annuse, sõltuvalt kreatiniini kliirensist.

#### *Maksakahjustus*

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

#### Lapsed

Lastel ei tohi ületada maksimaalset annust 400 mg ööpäevas.

Nagu täiskasvanutel esinevate sarnaste infektsioonide puhul, sõltub ravi kestus kliinilisest ja mükoloogilisest vastusest. Diflucani 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 üks kord ööpäevas	Esimesel päeval võib kasutada algannust, et saavutada tasakaalukontsentratsioon kiiremini.
- Invasiivne kandidiaas - Krüptokokkmeningiit	Annus: 6...12 mg/kg üks kord ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
- Säilitusravi krüptokokkmeningiidi retsidiivi vältimiseks lastel, kellel on kõrge risk taastekkeks	Annus: 6 mg/kg üks kord ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
- Kandidiaaside profülaktika immuunsüsteemi häiretega patsientidel	Annus: 3...12 mg/kg üks kord ööpäevas	Sõltuvalt indutseeritud 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

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

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

Kapslid tuleb alla neelata tervelt ja manustamine ei sõltu toidust.

### 4.3 Vastunäidustused

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

Koostoimeuuringu põhjal on 400 mg või suuremate Diflucani 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 raviks. See ei osutunud paremaks griseofulviinist ja üldine edukuse tase oli madalam kui 20%. Seetõttu ei tohiks Diflucani 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, seda on harvadel juhtudel täheldatud ka flukonasooli kasutamisel. Samaaegse prednisooni raviga seotud neerupealiste puudulikkuse kohta vt lõik 4.5.

#### Maks ja sapiteed

Diflucani manustamisel maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Diflucani on seostatud raske maksatoksilisuse harvade juhtudega, millega on kaasnenud surmajuhumeid, 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 ravi ajal flukonasooliga 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). Ravi flukonasooliga tuleb otsekohe katkestada ning patsient peab konsulteerima oma arstiga.

#### Kardiovaskulaarne süsteem

Mõningaid asoole, sealhulgas ka flukonasooli, on seostatud QT-intervalli pikenedamisega elektrokardiogrammis. Flukonasool põhjustab QT-intervalli pikenedamist kaaliumikanali voo inhibeerimise kaudu. Teiste ravimite (nagu amiodaroon) poolt põhjustatud QT-intervalli pikenedamine võib olla võimendatud tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 inhibeerimise tõttu. Diflucani turuletulekujärgsetes ohutusuuringutes on väga harva täheldatud QT-intervalli pikenedamist ja *torsade de pointes*'i. Kõikidel neil juhtudel oli tegemist raskelt haigete patsientidega, kellel oli mitu kaasuvat riskitegurit, nagu struktuuriline südamehaigus, elektrolüütide tasakaaluhäired ja samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võisid südamerütmihäirete tekkele kaasa aidata. Hüpokaleemia ja kaugelearenenud

südamepuudulikkusega patsientidel esineb suurem risk eluohtlike ventrikulaarsete arütmiate ja *torsade de pointes*'i tekkeks.

Proarütmiliste seisunditega patsientide puhul tuleb Diflucani manustamisel olla ettevaatlik.

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

#### Halofantriin

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

#### Dermatoloogilised reaktsioonid

Harva on patsientidel ravi ajal flukonasooliga arenenud ekfoliatiivsed nahareaktsioonid, nagu näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs. Teatatud on eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). AIDS-i 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 ravi flukonasooliga katkestada.

#### Ülitundlikkus

Harva on esinenud anafülaksiat (vt lõik 4.3).

#### Tsütokroom P450

Flukonasool on mõõduka tugevusega CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitor. Flukonasool on ka tugevatoimeline CYP2C19 inhibiitor. Jälgida tuleb Diflucani 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 soovitatakse ravimi määrajatel võtta arvesse erinevate *Candida* liikide resistentsuse levimust flukonasooli suhtes.

#### Abiained

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

Diflucan kapslid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe kapsli kohta, 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 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

tsisapriidisisaldus plasmas ning pikenes QT-intervall. Flukonasooli ja tsisapriidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Terfenadiin: Terfenadiini ja asoolide koosmanustamisel esines tõsiseid südame rütmihäireid lisaks QTc-intervalli piknemisele, mille uurimiseks viidi läbi koostoimeuuringud. Uuringus, milles manustati flukonasooli 200 mg ööpäevas, ei ilmnenud QTc-intervalli piknemist. Teises uuringus, milles manustati 400 ja 800 mg flukonasooli ööpäevas, selgus, et flukonasool, manustatuna annuses 400 mg või rohkem ööpäevas, tõstab koosmanustamise korral tunduvalt terfenadiini taset plasmas. Flukonasooli kasutamine annustes 400 mg või rohkem samaaegselt terfenadiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Flukonasooli 400 mg-st väiksemate annuste ööpävasel 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 piknemise ning harvadel juhtudel kutsuda esile *torsade de pointes*'i. Flukonasooli ja astemisooli samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

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

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

*Flukonasooli samaaegne kasutamine koos 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 piknemine, *torsade de pointes*) ja selle tagajärjel tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Seda kombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.4).

*Flukonasooli samaaegne kasutamine ravimitega, mille puhul tuleb olla ettevaatlik:*

Amiodaroon: Flukonasooli ja amiodarooni samaaegne manustamine võib suurendada QT-intervalli piknemise riski. Flukonasooli ja amiodarooni samaaegse manustamise vajaduse korral tuleb olla ettevaatlik, seda eriti flukonasooli suurte annuste (800 mg) juures.

*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 kaaluda flukonasooli annuse suurendamist.



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

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

#### Flukonasooli mõju teistele ravimitele

Flukonasool on tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide 2C9 ja 3A4 mõõduka tugevusega inhibiitor. Flukonasool on ka isoensüümi CYP2C19 tugevatoimeline inhibiitor. Lisaks allpool nimetatud koostoimetele võib samaaegsel manustamisel koos flukonasooliga suureneka ka teiste CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioon. Seetõttu tuleb nende ravimite kasutamisel samaaegselt flukonasooliga olla ettevaatlik ja patsienti hoolikalt jälgida. Flukonasooli pika poolväärtusaja tõttu püsib ensüümide aktiivsust inhibeeriv toime veel 4...5 päeva pärast ravi lõpetamist flukonasooliga (vt lõik 4.3).

**Abrotsitiniib:** Flukonasool (CYP2C19, 2C9, 3A4 inhibiitor) suurendas abrotsitiniibi aktiivse komponendi ekspositsiooni 155%. Flukonasooliga koosmanustamisel tuleb abrotsitiniibi annust kohandada nii, nagu on juhendatud abrotsitiniibi ravimiteabes.

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

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

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

**Antikoagulandid:** Turuletulekujärgselt, sarnaselt teiste asoolidega, on seoses protrombiiniaja pikenedesega 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 või indanedioon-antikoagulante, tuleb hoolikalt protrombiiniaega jälgida. Vajalik võib olla antikoagulandi annuse kohandamine.

**Bensodiasepiinid (lühitoimelised), nt midasolaam, triasolaam:** Midasolaami suukaudse manustamise korral samaaegselt flukonasooliga 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 prolongeeritud 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% võrra. Samaaegse ravi korral on oht karbamasepiini toksilisuse tekkeks. Sõltuvalt karbamasepiini kontsentratsioonist plasmas/koostoime ulatusest võib olla vajalik karbamasepiini annuse kohandamine.

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

**Tselekoksiib:** Tselekoksiibi (200 mg) ja flukonasooli (200 mg ööpäevas) samaaegsel manustamisel suureneb tselekoksiibi  $C_{max}$  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 (nt atorvastatiin ja simvastatiin) või CYP2C9 (nt fluvastatiin) poolt metaboliseeritavate HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb (annusest sõltuvalt) müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk (väheneb statiini metaboliseerumine maksas). Kui samaaegne ravi on vajalik, tuleb patsienti jälgida müopaatia ja rabdomüolüüsi sümptomite suhtes ning kontrollida kreatiini kinaasi plasmasisaldust. Kreatiini kinaasi aktiivsuse olulisel suurenemisel plasmas või müopaatia/rabdomüolüüsi diagnoosimise või kahtluse korral tuleb ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega lõpetada. Nagu on juhendatud statiinide ravimiteabes, võib olla vaja manustada 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 ravimiklassi ravimitega):** Flukonasooli kooskasutamine ivakaftooriga (tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (TFTR) potentseerija) suurendas ivakaftoori ekspositsiooni 3-kordselt ja hüdroksümetüül-ivakaftoori (M1) ekspositsiooni 1,9-kordselt. Nagu on juhendatud ivakaftoori (monoteraapiana või kombinatsioonis) ravimiteabes, on vaja ivakaftoori (monoteraapiana või kombinatsioonis) annust vähendada.

**Olapariib:** CYP3A4 mõõduka tugevusega 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.

**Immuunosupressandid (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 ei ole 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 tuleb pidevalt jälgida patsientide vererõhku.

**Lurasidoon:** CYP3A4 mõõdukad inhibiitorid, nt flukonasool, võivad suurendada lurasidooni kontsentratsiooni plasmas. Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb lurasidooni annust vähendada, nagu on juhendatud lurasidooni ravimiteabes.

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

**Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d):** Flukonasooli manustamisel koos flurbiprofeeni suurenes flurbiprofeeni  $C_{max}$  23% 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  $C_{min}$  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.

**Sulfonüüluuread:** Flukonasooli toimetel 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. 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 ekspositsioon 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%;  $C_{max}$ -i väärtus 80%), kui CYP3A4 substraati tolvaptaani manustatakse koos CYP3A4 mõõduka inhibiitori flukonasooliga; esineb kõrvaltoimete märkimisväärse sagenemise oht, 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.

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

**A-vitamiin:** Teatatud 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  $AUC_T$  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.

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

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

Suukaudsed kontratseptiivid: Kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide ja flukonasooli korduva manustamise koostoime kohta on tehtud kaks farmakokineetilist uuringut. 50 mg flukonasooli annusega läbiviidud uuringus ei leitud mingit toimet hormoonisisaldusele, samas kui 200 mg flukonasooli ööpäevase annuse korral suurenesid etüüülöstradioli 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 kohta, keda raviti esimesel trimestril flukonasooli kumulatiivse annusega  $\leq 150$  mg, ei näita loote väärarengute esinemissageduse üldise riski suurenemist. Ühes suures vaatlevas kohortuuringus seostati suukaudse flukonasooli ekspositsiooni esimese trimestri ajal lihaste ja luustiku väärarengute riski vähese suurenemisega, mis vastas ligikaudu 1 täiendavale juhule 1000 naise kohta, keda raviti kumulatiivsete annustega  $\leq 450$  mg, võrreldes naistega, keda raviti paiksete asoolidega, ja ligikaudu 4 täiendavale juhule 1000 naise kohta, keda raviti kumulatiivsete annustega üle 450 mg. Kohandatud suhteline risk oli flukonasooli suukaudse annuse 150 mg puhul 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 koktsidioidmükoosi tõttu ravitud flukonasooli suurte annustega (400...800 mg ööpäevas) 3 kuud või kauem, on täheldatud erinevaid kaasasündinud hälbeid (sh brahhütsefaalia, kõrvade düsplaasia, suur eesmine lõge, reieluu kaardumine ja kodarluu-õlavarreluu sünostoos). Seos nende juhtumite ja flukonasooli ravi vahel on ebaselge.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Enne rasestumist on soovitatav pärast üksikannuse 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 plasmakontsentratsiooniga (vt lõik 5.2). Imetamist tohib jätkata pärast flukonasooli 150 mg annuse ühekordset manustamist. Pärast flukonasooli korduvat või suures annuses manustamist ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Arvesse tuleb võtta imetamise positiivset mõju arengule ja tervisele, ema kliinilist vajadust kasutada Diflucani ning Diflucanist 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 Diflucani toime kohta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Patsiente tuleb hoiatada, et Diflucani 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 ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) täheldatud kõrvaltoimed on peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus, vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse tõus ja nahalööve.

Diflucani kasutamisel täheldatud alljärgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud järgmise esinemissagedusega: väga sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); sage ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		Aneemia	Agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Anafülaksia	
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		Söögiisu vähenemine	Hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüpokaleemia	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		Somnolentsus, unetus		
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Krambid, paresteesia, peeringlus, maitsetundlikkuse häired	Treemor	
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>		Peapööritus		
<b>Südame häired</b>			<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)	
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus		
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4), vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse tõus (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)	

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Lööve (vt lõik 4.4)	Ravimlööve* (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), eksfoliativne dermatiit, angioödem, näopiirkonna turse, alopeetsia	Ravimi-reaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>		Müalgia		
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Väsimus, halb enesetunne, asteenia, palavik		

\* sealhulgas paikne ravimlööve

### Lapsed

Pediaatriliste 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.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

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

Üleannustamise puhul piisab sümptomaatilise ravist (vajaduse korral võib kasutada toetavat ravi ja maoloputust).

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Flukonasool kuulub triasoolsete seenevastaste ravimite klassi. Selle peamiseks toimemehhanismiks on seeneraku tsütokroom P450 poolt vahendatud 14-alfa-lanosterooli demetüleerimise pärssimine, mis on tähtis etapp seeneraku ergosterooli biosünteesis. 14-alfa-metüülsteroolide kumuleerumine korreleerub sellele järgneva ergosterooli kadumisega seeneraku membraanist ja võib olla vastutav flukonasooli seenevastase toime eest. On 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 testosterooni 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 kliiniliselt sageli 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*, ECOFF) on *C. guilliermondii* puhul suurem kui *C. albicans*'i puhul.

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

#### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

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 kandidateemia ravis. Samamoodi on paranemine vähem tõenäoline infektsioonide puhul, mille on põhjustanud flukonasooli kõrgema MIK-ga tüved.

#### Resistentsusmehhanismid

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

On registreeritud superinfektsioone mõnede teiste *Candida* liikidega kui *C. albicans*, mis on sageli flukonasooli suhtes loomupäraselt väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*) või resistentsed (nt *C. krusei*, *C. auris*). Selliste infektsioonide korral võib osutada 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.

#### EUCAST-i piirväärtused

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 kontrolli komitee ja seenevastase tundlikkuse kontrolli alamkomitee) kindlaks määratud 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.

Seene- vastane ravim	Liigispetsiifilised piirväärtused (S ≤/R>), mg/l						Liikidega mitteseotud piirväärtused <sup>A</sup> S ≤/R>, mg/l
	<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“ (≤ 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 tühja kõhuga manustamist. Plasma kontsentratsioonid 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 isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 mõõduka tugevusega inhibiitor (vt lõik 4.5). Flukonasool on ka isoensüümi CYP2C19 tugevatoimeline inhibiitor.

### Eritumine

Flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi. Ravim eritub peamiselt neerude kaudu ja ligikaudu 80% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Flukonasooli kliirens on proportsionaalne kreatiniini kliirensiga. Tsirkuleerivaid metaboliite ei ole täheldatud.

Pikk poolväärtusaeg võimaldab vaginaalkandidiaase ravida ühekordse annusega ning teiste näidustuste korral kasutada annuseid 1 kord ööpäevas või 1 kord nädalas.

### Farmakokineetika neerukahjustuse korral

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

### Farmakokineetika imetamise ajal

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

### Farmakokineetika lastel

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

Pärast 2...8 mg/kg flukonasooli manustamist lastele vanuses 9 kuud kuni 15 aastat, leiti AUC 38 mikrogrammi h/ml annuse 1 mg/kg kohta. Keskmine flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 15...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...1,10 kg). Seitse patsienti lõpetasid protokoll; maksimaalselt viis intravenooset flukonasooli-infusiooni 6 mg/kg manustati iga 72 tunni järel. Keskmine poolväärtusaeg (tundides) oli 1. päeval 74 (vahemik 44...185), mis ajaga vähenes kuni keskmiselt 53-ni (vahemik 30...131) 7. päeval ja 47-ni (vahemik 27...68) 13. päeval. Kontsentratsioonija 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  $\geq 65$ -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), muutumatu kujul uriiniga eritatud ravimi osakaal (0...24 tundi, 22%) ja flukonasooli hinnanguline renaalne kliirens (0,124 ml/min/kg) olid eakatel patsientidel kõrgemad kui noortel vabatahtlikel. Seega näib flukonasooli jaotumise muutus eakatel patsientidel olevat seotud vanemate patsientide populatsioonile iseloomuliku neerufunktsiooni langusega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

#### Kantserogeensus

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

#### Mutageensus

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

#### Reproduktiivtoksilisus

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

Annused 5 või 10 mg/kg ei avaldanud loodetele mingit toimet; 25 ja 50 mg/kg ning suuremate annuste puhul täheldati loodete anatoomiliste häirete (liigsed roided, neeruvaagna laienemine) esinemissageduse suurenemist ja hilinenud luustumist. Annuste puhul, mis jäid vahemikku 80...320 mg/kg, suurenes rottide hulgas embrüote suremus ja loodetel esinevate häirete, sh laineliste roiete, suulaelõhe ja ebahariliku kraniofatsiaalse luustumise esinemissagedus. Suukaudse annuse 20 mg/kg korral hilines veidi poegimine ja samas täheldati mõnedel emasloomadel intavenoossete annuste 20 mg/kg ja 40 mg/kg korral düstookiat ja sünnitegevuse pikenemist. Kõrvalekalded sünnitegevuses kajastusid surnult sündide väheses sagenemises ja sünnitusjärgse elulemuse languses nende annuste korral. Mõju sünnitegevusele seletub liigispetsiifilise omadusega, mis seisneb östrogeenide taseme languses flukonasooli kõrgete annuste toimetel. 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 veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat  
Naatriumlaurüülsulfaat

Kapsli kest:

Želatiin (E441)  
Titaandioksiid (E171)  
Patentsinine V (E131)

Trükivärv:

Šellak (glasuur), must raudoksiid (E172), n-butüülalkohol, dehüdreeritud alkohol, puhastatud vesi, propüleenglükool (E1520), tööstuslik metüülpiiritus, isopropüülalkohol, kontsentreeritud ammoniaagilahus, kaaliumhüdroksiid (E525).

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistev PVC blisterpakend või valge läbipaistmatu PVC/PVDC blisterpakend alumiiniumfooliumist tagaseinaga.

Iga pakend sisaldab 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 või 500 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

104595

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.05.1995  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2022