

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflazon, 50 mg kõvakapslid
Diflazon, 100 mg kõvakapslid
Diflazon, 150 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg, 100 mg või 150 mg flukonasooli.
INN. *Fluconazolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

	50 mg kapslid	100 mg kapslid	150 mg kapslid
laktoos	47,3 mg	94,6 mg	141,9 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Diflazon 50 mg kõvakapslid: valge kapslikeha ja helesinise kapslikaanega kapslid on täidetud valge kuni peaaegu valge pulbriga.

Diflazon 100 mg kõvakapslid: valge kapslikeha ja sinise kapslikaanega kapslid on täidetud valge kuni peaaegu valge pulbriga.

Diflazon 150 mg kõvakapslid: helesinise kapslikeha ja kapslikaanega kapslid on täidetud valge kuni peaaegu valge pulbriga.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Diflazon on näidustatud täiskasvanutel järgmistel juhtudel:

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

Diflazon on näidustatud täiskasvanutel järgmiseks profülaktikaks:

- Krüptokokkmeningiidi retsidiiv patsientidel, kellel on kõrge risk taastekkeks

- Orofarüingeaalse või ösofageaalse kandidiaasi retsidiiv patsientidel, kes on nakatunud HI-viirusega ja kellel on kõrge risk taastekkeks
- Vaginaalse kandidiaasi retsidiivi juhtumite (4 või rohkem episoodi aastas) vähendamine
- Kandidiaaside profülaktika pikaajalise neutropeeniaga patsientidel (nagu kemoterapiat saavad hematoloogiliste kasvajatega patsiendid või patsiendid, kellele on siiratud vereloome tüvirakke (vt lõik 5.1)).

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

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

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

Seentevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid ravijuhiseid.

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
Krüptokokoos	Krüptokokkmeningiidi ravi.	Algannus: 400 mg esimesel päeval. Järgnev annus: 200...400 mg 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 ööpäevas	Määramata aja jooksul annuses 200 mg ööpäevas.
Koktsidioidmükoos		200 mg kuni 400 mg	11...24 kuud või kauem, sõltuvalt patsiendist. Mõnede infektsioonide puhul võib kaaluda 800 mg ööpäevase annuse kasutamist, eriti meningeaalsete haiguste korral.
Invasiivne kandidiaas		Algannus: 800 mg esimesel päeval. Järgnev annus: 400 mg ööpäevas.	Üldiselt on kandideemia korral soovitatav ravi kestus 2 nädalat pärast esimest negatiivset verekülvi ning kandideemiale omaste nähtude ja sümptomite taandumist.
Limaskestade kandidiaasi ravi	Orofarüingeaalne kandidiaas	Algannus: 200...400 mg esimesel päeval.	7...21 päeva (kuni orofarüingeaalne kandidiaas on taandunud). Raske

		Järgnev annus: 100...200 mg ööpäevas.	immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	Ösofageaalne kandidiaas	Algannus: 200...400 mg esimesel päeval. Järgnev annus: 100...200 mgööpäevas.	14...30 päeva (kuni ösofageaalne kandidiaas on taandunud). Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	Kandiduuria	200...400 mg ööpäevas	7...21 päeva. Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	Krooniline atroofiline kandidiaas	50 mg ööpäevas	14 päeva
	Krooniline mukokutaanne kandidiaas	50...100 mg ööpäevas	Kuni 28 päeva. Ravikuurid võivad olla pikemad sõltuvalt nii infektsiooni raskusastmest kui ka kaasuvast immuunsüsteemi hairiest ja infektsioonist.
Limaskestade kandidiaasi retsidiivi vältimine HIViga patsientidel, kellel on kõrge risk taastekkeks	Orofarüingeaalne kandidiaas	100...200 mg ööpäevas või 200 mg kolm korda nädalas.	Kroonilise immuunsüsteemi pärssumisega patsientidel määramata aeg.
	Ösofageaalne kandidiaas	100...200 mg ööpäevas või 200 mg kolm korda nädalas.	Kroonilise immuunsüsteemi pärssumisega patsientidel määramata aeg.
Suguelundite kandidiaas	- Äge vaginaalne kandidiaas - kandidootiline balantiit	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.
Dermatomükoos	- <i>tinea pedis</i> - <i>tinea corpori</i> - <i>tinea cruris</i> - <i>candida</i> infektsioonid	150 mg üks kord nädalas või 50 mg üks kord ööpäevas.	2...4 nädalat, <i>Tinea pedis</i> 'e ravi võib kesta kuni 6 nädalat.
	- <i>tinea versicolor</i>	300...400 mg üks kord nädalas.	1...3 nädalat.
		50 mg üks kord ööpäevas.	2...4 nädalat

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

Ühekordse üksikannuse manustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik. Neerukahjustusega patsientidele (sh lastele), kes saavad Diflazon'i 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 dialüüsi)	50%
Regulaarsel dialüüsil	100% pärast iga dialüüsi

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

Lastel ei tohi ületada maksimaalset annust 400 mg ööpäevas.

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

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

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

Näidustus	Annustamine	Soovitused
------------------	--------------------	-------------------

- Limaskestade kandidiaas	Algannus: 6 mg/kg. Järgnev annus: 3 mg/kg ööpäevas	Esimesel päeval võib kasutada algannust, et saavutada tasakaalukontsentratsioon kiiremini.
- Invasiivne kandidiaas - Krüptokokkmeningiit	Annus: 6...12 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
- Säilitusravi krüptokokkmeningiidi retsidiivi vältimiseks lastel, kellel on kõrge risk taastekkeks.	Annus: 6 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
- Kandidiaaside profülaktika immuunsüsteemi häiretega patsientidel	Annus: 3...12 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt indutseeritud neutropeeniatulusest 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

Diflazon'i võib manustada kas suukaudselt või veenisisesel infusioonina, manustamisviis sõltub patsiendi kliinilisest seisundist. Üleminekul intravenoosselt manustamiselt suukaudsele manustamisele või vastupidi ei ole vajalik ööpäevast annust muuta.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt ja manustamine ei sõltu toidust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste asoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine 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 raviks. 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).

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 mööduv pärast ravi katkestamist.

Patsiente, kellel tekivad flukonasoolravi 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). Flukonasoolravi tuleb otsekohe katkestada ning patsient peaks konsulteerima oma arstiga.

Kardiovaskulaarne süsteem

Mõningaid asoole, sealhulgas ka flukonasooli, on seostatud QT-intervalli pikenemisega elektrokardiogrammis. Diflazon'i turuletulekujärgsetes ohutusuuringutes 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 struktuuriline südamehaigus, elektrolüütide tasakaaluhäired ja samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võisid südamerütmihäirete tekkele kaasa aidata.

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 flukonasoolravi ajal arenenud ekfoliatiivsed nahareaktsioonid nagu näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs. AIDSi haigetel esineb sagedamini raskeid nahareaktsioone paljudele ravimitele. Kui patsiendil, kellel ravitakse pindmist seeninfektsiooni, tekib lööve, mida võib seostada flukonasooliga, tuleb edasine ravi katkestada. Kui invasiivset/süsteemset seeninfektsiooni põdeval patsiendil areneb nahalööve, tuleb teda

tähelepanelikult jälgida ning villiliste nahakahjustuste või multiformse erüteemi tekkimisel flukonasoolravi katkestada.

Ülitundlikkus

Harva on esinenud anafülaksiat (vt lõik 4.3).

Tsütokroom P450

Flukonasool on tugevatoimeline CYP2C9 inhibiitor ja mõõduka tugevusega CYP3A4 inhibiitor. Flukonasool on ka CYP2C19 inhibiitor. Jälgida tuleb 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).

Diflazon sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku galaktoositalumatust, laktaasidefitsiiti või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastunäidustatud on järgnevad kombinatsioonid:

Tsisapriid: Patsientidel, kellele on samaaegselt manustatud tsisapriidi ja flukonasooli, on täheldatud kardiaalseid tüsistusi, sh *torsades de pointes*'i. Kontrollitud uuring näitas, et samaaegne 200 mg flukonasooli kasutamine üks kord päevas ja 20 mg tsisapriidi kasutamine neli korda päevas viis tsisapriidi plasmataseme olulise tõusuni ja QTc-intervalli pikenemiseni. Flukonasoolravi 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, ilmnas, 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 *torsades de pointes*'i tekkimisega. Flukonasooli ja kinidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Erütromütsiin: Flukonasooli ja erütromütsiini samaaegsel manustamisel võib suurened kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli pikenemine, *torsades de pointes*) ja selle tagajärjel tekkida

äkksurm südameseiskumise tõttu. Flukonasooli ja erütromütsiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimid, mille kooskasutamine ei ole soovitatav:

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

Ravimid, mille kooskasutamisel on vajalik ettevaatus ja annuste kohandamine:

Teiste ravimite mõju flukonasoolile

Rifampitsiin: Flukonasooli ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel väheneb flukonasooli AUC 25% võrra ja poolväärtusaeg lüheneb 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.

Flukonasooli mõju teistele ravimitele

Flukonasool on tsütokroom P450 (CYP) isoensüümi 2C9 tugevatoimeline pärssija ja CYP3A4 mõõduka tugevusega pärssija. Flukonasool on ka isoensüüm CYP2C19 inhibiitor. Lisaks alltoodud kirjeldatud/dokumenteeritud koostoimetele on olemas risk teiste CYP2C9 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).

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 protrombiinaja pikenemisega, täheldatud hemorraagiaid (verevalumid, ninaverējooks, seedetrakti verejooks, veri uriinis ja veriroe) patsientidel, kellele manustati flukonasooli koos varfariiniga. Flukonasooli ja varfariini koosmanustamisel pikenes protrombiiniaeg kuni kahekordseks, tõenäoliselt seoses varfariini metabolismi pärssimisega CYP2C9 poolt. Patsientidel, kes saavad samal ajal flukonasooliga kumariini tüüpi antikoagulante, tuleb hoolikalt jälgida protrombiiniaega. Vajalik võib olla varfariini 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 kontsentratsiooni 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 prolongeeritud toimet täheldati ravis koos flukonasooliga. Kui flukonasoolravi saav patsient vajab samaaegselt ravi ka mõne bensodiasepiiniga, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning kaaluda bensodiasepiini annuse vähendamist.

Triasolaam: Flukonasool inhibeerib triasolaami metabolismi ja suurendab seetõttu triasolaami AUC-d ja C_{max} -i ning pikendab poolväärtusaega ($t_{1/2}$). Vajalik võib olla triasolaami annuse kohandamine.

Karbamasepiin: Flukonasool inhibeerib karbamasepiini metabolismi ja suurendab karbamasepiini plasmakontsentratsiooni 30%. Samaaegse ravi korral on oht karbamasepiini toksilisuse tekkeks. Sõltuvalt täheldatud koostoime ulatusest/karbamasepiini kontsentratsioonist plasmas 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.

Fentanüül: 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.

Immuunosupressandid (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.

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid: Flukonasooli samaaegsel manustamisel koos CYP3A4 (atorvastatiin ja simvastatiin) või CYP2C9 (fluvastatiin) poolt metaboliseeritavate HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk. Kui samaaegne ravi nii flukonasooli kui HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga on vajalik, siis tuleb patsienti jälgida müopaatia ja rabdomüolüüsi sümptomite suhtes ning kontrollida kreatiniinkinaasi plasmasisaldust. Kreatiniinkinaasi plasmasisalduse olulise suurenemise või müopaatia/rabdomüolüüsi diagnoosimise või kahtluse korral tuleb ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega lõpetada.

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.

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

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d): on leitud, et 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 prednisoonravi saaval maksatransplantaadiga patsiendil tekkis äge neerupealiste koore puudulikkus, kui kolmekuuline ravi flukonasooliga lõpetati. Flukonasooli manustamise lõpetamine kutsus ilmselt esile CYP3A4 aktiivsuse suurenemise, mis omakorda tõi kaasa prednisooni metabolismi intensiivistumise. Prednisoonravi saavaid patsiente, kellele on pikka aega manustatud flukonasooli, tuleb flukonasooli kasutamise lõpetamisel hoolikalt jälgida neerupealiste koore puudulikkuse suhtes.

***Rifabutiin:* Flukonasool suurendab rifabutiini plasmakontsentratsiooni, mis toob endaga kaasa rifabutiini AUC kuni 80%-lise suurenemise. Patsientidel, kellele on 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 toime pikeneb sulfonüüluurea preparaatide (kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid ja tolbutamiid) poolväärtusaeg. Sulfonüüluurea preparaate manustades koos flukonasooliga, tuleb silmas pidada hüpotlükeemia tekke võimalust.

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

Vinka alkaloidid: Ehkki vastavaid koostoimeuuringuid 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: Avaldatud on üks juhtum, kus patsiendil, kes sai kombinatsioonravi all-*trans*-retiinhapetega (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 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_{τ} 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 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 etünnülöstradioli 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

Mitmesajal rasedal naisel, kes on raseduse esimesel trimestril kasutanud flukonasooli ühekordsetes või korduvates standardannustes (<200 mg ööpäevas), ei ole kahjulikke toimeid lootele täheldatud. Lastel, kelle emasid on koktsidioidmükoosi tõttu ravitud flukonasooli suurte annustega (400...800 mg ööpäevas) 3 kuud või kauem, on täheldatud erinevaid kaasasündinud hälbmeid (sh brahhütsefaalia, kõrvade düsplaasia, suur eesmine lõge, reieluu kaardumine ja kodarluu-õlavarreluu sünostoos). Seos nende juhtumite ja flukonasoolravi vahel on ebaselge.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

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

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

Kõige sagedamini (>1/10) täheldatud kõrvaltoimed on peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus, vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse tõus 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
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	Alaniinaminotransfera asi aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4), Aspartaataminotransfer aasi aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4), vere leeliselise fosfaasi aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4)	Kolestaas (vt lõik 4.4), kollatõbi (vt lõik 4.4), Bilirubiinisisalduse 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
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, halb enesetunne, astenia, palavik	

Lapsed

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Flukonasooli üleannustamise korral on täheldatud hallutsinatsioone ja paranoilist käitumist.

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

Flukonasool eritub 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 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 märkimisväärselt 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 tundlik, samas kui *C. krusei* on selle suhtes resistentne.

In vitro tingimustes on näidatud, et flukonasool toimib ka sellistes mikroorganismides nagu *Cryptococcus neoformans* ja *Cr. gattii* ning samuti endeemilistes hallitusseentes, 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 kandidateemia 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.

On registreeritud superinfektsioonide juhtumeid mõnede teiste *Candida* liikidega kui *C. albicans*, mis sageli ei ole flukonasoolile tundlikud (nt *Candida krusei*). Sellistel juhtudel võib osutada vajalikuks mõni alternatiivne seenevastane ravi.

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 2, 2007). 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 glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonasool	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S= tundlik, R= resistentne

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

--= Tundlikkuse kontroll ei ole soovitatav, sest liik on halb sihtmärk selle ravimiga ravimisel.

IE= Ei ole piisavalt tõendeid, et kõnealune liik on sellele ravimile heaks sihtmärgiks.

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. 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 hulgaga. 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 kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

Flukonasool metaboliseerub ainult vähesel määral. Radioaktiivse märgisega annusest eritus muutunud kujul uriiniga ainult 11%. Flukonasool on isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 selektiivne inhibiitor (vt lõik 4.5). Flukonasool on ka isoensüüm 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 lastel

Farmakokineetilisi andmeid hinnati 113-l lapsel viies uuringus: kaks üksikannuse uuringut, kaks mitme annusega uuringut ja uuring enneaegsetel vastündinutel. 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. Keskmise 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 intravenoosset manustamist lastele vanuses 11 päeva kuni 11 kuud. Jaotusruumala selles vanuserühmas oli ligikaudu 950 ml/kg.

Kogemus flukonasooliga vastündinutel on piiratud farmakokineetiliste uuringutega enneaegsetel vastündinutel. Keskmiselt 28-nädalase gestatsiooniajaga 12 enneaegse vastündinu 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 intravenoosset flukonasooli-infusiooni 6 mg/kg manustati iga 72 tunni järel. Keskmise poolväärtusaeg (tundides) oli 1. päeval 74 (vahemik 44...185), mis ajaga vähenes kuni keskmiselt 53-ni (vahemik 30...131) 7. päeval ja 47-ni (vahemik 27...68) 13. päeval. 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 -aastaselt 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. Keskmise 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, tõusis hepatotsellulaarsete adenoomide esinemissagedus.

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 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

Diflazon 50 mg kapslid:

Kapsli sisu:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Kolloidne ränidioksiid, veevaba

Naatriumlaurüülsulfaat

Magneesiumstearaat.

Kapsli kest:

Titaandioksiid (E171)

Sinine värvaine V (E131).

Diflazon 100 mg kapslid:

Kapsli sisu:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Kolloidne ränidioksiid, veevaba

Naatriumlaurüülsulfaat

Magneesiumstearaat.

Kapsli kest:

Titaandioksiid (E171)

Sinine värvaine V (E131)

Punane värvaine 4R (E124)

Oranž värvaine FCF (E110)

Must värvaine PN (E151).

Diflazon 150 mg kapslid:

Kapsli sisu:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Kolloidne ränidioksiid veevaba

Naatriumlaurüülsulfaat

Magneesiumstearaat.

Kapsli kest:

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): seitse 50 mg kõvakapslit (üks 7 kapsliga blisterpakend) kartongkarbis.

Blisterpakend (Al foolium, PVC/PVDC foolium): kakskümmend kaheksa 100 mg kõvakapslit (neli 7 kapsliga blisterpakendit) kartongkarbis.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks 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 (NUMBRID)

Diflazon 50 mg kapslid: 308200
Diflazon 100 mg kapslid: 307900
Diflazon 150 mg kapslid: 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

Ravimiametis kinnitatud juulis 2013