

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Märkus: käesolev ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja infolehe versioon kehtib kuni komisjoni otsuselangetamiseni.

Pärast komisjoni otsust uuendavad liikmesriikide pädevad asutused koostöös viiteliikmesriigiga tooteinfot vastavalt nõuetele. Seetõttu ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistus ja infoleht tingimata vastata kehtivale tekstile.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I) 150 mg kõvakapslid

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 150 mg flukonasooli.

Abiained: iga 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 täiskasvanutel (vt lõik 5.1):

- Äge vaginaalkandidiaas, kui lokaalne ravi ei ole sobiv.
- Eesnaha kandidoosiline põletik (*Candida balanitis*), kui lokaalne ravi ei ole sobiv.

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

Seentevastaste ravimite määramisel tuleb järgida ametlikke ravijuhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Ühekordne annus 150 mg.

Eri patsientide rühmad

Eakad

Kui ei ole neerukahjustuse tunnuseid, soovitatakse tavalisi annuseid.

Neerukahjustus

Flukonasool eritub muutumatul kujul ülekaalukalt uriiniga. Ühekordse üksikannuse manustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Kapslid tuleb alla neelata tervelt ja manustamine ei sõltu toidukordadest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste asoolide või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) suhtes.

Koostoimeuuringute põhjal on 400 mg või suuremate korduvate Diflucani ööpäevaste annuste manustamine 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 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerud

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

Maks ja sapiteed

Diflucani 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 koguanuse 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 või kollatõbi). Flukonasoolravi tuleb otsekohe katkestada ning patsient peaks konsulteerima oma arstiga.

Kardiovaskulaarne süsteem

Mõningaid asoole, sealhulgas ka flukonasooli, on seostatud QT-intervalli pikenemisega elektrokardiogrammis. Diflucani turustamisjärgsetes ohutusuuringutes on väga harvadel juhtudel täheldatud QT-intervalli pikenemist ja *torsade de pointes*'i. Kõikidel neist juhtudest oli tegemist raskelt haigete patsientidega, kellel mitu kaasuvat riskitegurit nagu strukturealne südamehaigus, elektrolüütide tasakaalu häired ja samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võisid südamerütmihäirete tekkele kaasa aidata.

Eelpool nimetatud 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 soovitatav (vt lõik 4.5).

Dermatoloogilised reaktsioonid

Harva on patsientidel flukonasoolravi ajal arenenud ekfoliatiivsed nahareaktsioonid nagu näiteks Stevens-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

Harvadel juhtudel 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 Diflucani saavaid patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise aknaga ravimitega, mis metaboliseeruvad ensüümide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 abil (vt lõik 4.5).

Terfenadiin

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

Abiained

Kapslid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, Lapp-laktaasi puudulikkusega või glükoos-galaktoos malabsorptsiooniga patsiendid, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Flukonasooli samaaegne kasutamine koos allpool toodud ravimitega on vastunäidustatud:

Tsisapriid: Patsientidel, kellele on samaaegselt manustatud tsisapriidi ja flukonasooli, on täheldatud südamegevuse häireid, 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 korduvannustena, ei ilmnenud QTc-intervalli piknemist. Teises uuringus, milles manustati 400 ja 800 mg flukonasooli annuseid ööpäevas, näitas, et flukonasool, manustatuna annuses 400 mg või rohkem ööpäevas, tõstab koosmanustamise korral tunduvalt terfenadiini taset plasmas. Flukonasooli kasutamine annustes 400 mg või rohkem samaaegselt terfenadiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Flukonasooli 400 mg-st väiksemate annuste ööpäevasel 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 *torsades 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 harvadel juhtudel kutsuda esile *torsades 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 pikenedes ja harvadel juhtudel *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 pikenedes, *torsades 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 suurened kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli pikenedes, *torsades de pointes*) ja selle tagajärjel tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Seda kombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.4).

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

Teiste ravimite mõju flukonasoolile

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

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

Flukonasooli mõju teistele ravimitele

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

Alfentaniil: Flukonasooli (400 mg) ja intravenoosse alfentaniili (20 µg/kg) koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes alfentaniili AUC₁₀ 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 normaalse ja immuunosupresseeritud hiirtele saadi järgmised tulemused: vähene aditiivne seentevastase toime *C. albicans*'i põhjustatud süsteemse infektsiooni korral, koostoime puudumine *Cryptococcus neoformans*'i põhjustatud intrakraniaalse infektsiooni korral ja kahe ravimi antagonism *A. fumigatus*'e põhjustatud süsteemse infektsiooni korral. Nimetatud uuringutes saadud tulemuste kliiniline tähendus ei ole teada.

Antikoagulandid: Sarnaselt teiste asoolidega on turustamisjärgselt 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 flukonasooli kumariini tüüpi antikoagulante, tuleb hoolikalt protrombiiniaega jälgida.

Bensodiasepiinid (lühitoimega), nt midasolaam, triasolaam: Midasolaami suukaudse manustamise korral samaaegselt flukonasooliga (eriti kui ka flukonasooli manustatakse suukaudselt) suureneb midasolaami kontsentratsioon ning tugevneb selle psühhomotoorne toime. 200 mg flukonasooli ja 7,5 mg midasolaami suukaudne koosmanustamine suurendas midasolaami AUC-d 3,7-kordselt ja poolväärtusaega 2,2-kordselt. Flukonasooli (200 mg ööpäevas) ja triasolaami (0,25 mg) suukaudsel koosmanustamisel suurenes triasolaami AUC 4,4-kordselt ja poolväärtusaeg 2,3-kordselt. Triasolaami potentseeritud ja prolungeeritud toimet täheldati ravis koos flukonasooliga. Kui flukonasoolravi saav patsient vajab samaaegselt ravi ka mõne bensodiasepiiniga, tuleb patsienti hoolikalt jälgida 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 täheldatud 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 (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 kreatiniini kinaasi plasmasisaldust. Kreatiniini kinaasi plasmasisalduse olulise suurenemise või müopaatia/rabdomüolüüsi diagnoosimise või kahtluse korral tuleb ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega lõpetada.

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 selle annust vähendada.

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

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

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

Losartaan: Flukonasool pärsib koosmanustamisel losartaani metaboliseerimist aktiivseks metaboliidiks (E-31 74), mistõttu võib väheneda losartaani angiotensiin II retseptoreid blokeeriv toime. Samaaegse ravi korral tuleb pidevalt jälgida patsientide vererõhku.

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

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d): Flukonasooli manustamisel koos flurbiprofeeniga suurenes flurbiprofeeni C_{\max} 23% ja AUC 81% võrra, võrreldes flurbiprofeeni eraldi manustamisega. Samamoodi suurenesid flukonasooli ja ratseemilise ibuprofeeni (400 mg) koosmanustamisel ibuprofeeni farmakoloogiliselt aktiivse isomeeri [S (+) ibuprofeen] C_{\max} 15% ja AUC 82% võrra, võrreldes ratseemilise ibuprofeeni eraldi manustamisega.

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 AUC₋₂₄ 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 korraga manustatud flukonasooli ja rifabutiini, on täheldatud uveiiti. Samaaegse ravi puhul flukonasooli ja rifabutiiniga tuleb arvestada rifabutiini toksilisuse sümptomite tekkevõimalusega.

Sakvinaaviir: Flukonasool pärsib CYP3A4 ja P-glükoproteiini inhibeerimise teel sakvinaaviiri metabolismi maksas ja suurendab seetõttu sakvinaaviiri AUC-d ligikaudu 50% võrra, C_{\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 toimel pikenes tervetel vabatahtlikel samaaegselt suukaudselt manustatavate sulfonüüluurea preparaatide (kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid ja tolbutamiid) poolväärtusaeg. Samaaegse manustamise korral soovitatakse sageli vere glükoosisisaldust 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. Teofülliooni 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 tervele mehele põhjustas vorikonasooli C_{max} -i ja AUC_T suurenemist keskmiselt 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 järjestikku pärast flukonasooli kasutamist (vt lõik 4.5).

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. Osadel juhtudel võib olla vajalik zidovudiini annuse vähendamine.

Asitromütsiin: 18 tervel vabatahtlikul läbi viidud avatud, randomiseeritud, kolme grupiga ristivas uuringus hinnati asitromütsiini ühekordse 1200 mg suukaudse annuse mõju flukonasooli 800 mg ühekordse suukaudse 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

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 koktsiidoidmükoosi 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 reproduktiivset toksilisust (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, va 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 mõjustanud isaste ega emaste rottide viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Diflucani toimete kohta autojuhtimise või masinatega töötamise 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 masinatega töötamisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Diflucani 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, paresteesiad, 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	

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Maksa ja sapiteede häired	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4)	Kolestaas (vt lõik 4.4), kollatõbi (vt lõik 4.4), 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 eksantematoos-pustuloos (vt lõik 4.4), eksfoliativne dermatiit, angioödeem, näopiirkonna turse, alopeetsia
Lihaskoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Jõuetus, 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.

4.9 Üleannustamine

Diflucani 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 umbes 50% võrra.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

ATC-klassifikatsioon

Farmakoterapeutiline grupp: 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- α -lanesterooli demetüleerimise pärssimine, mis on tähtis etapp seeneraku ergosterooli biosünteesis. 14- α -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 mõjosta 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 mõjosta viimase 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 sellistesse mikroorganismidesse nagu *Cryptococcus neoformans* ja *Cryptococcus gattii* ning samuti endeemilistesse hallitusseentesse, nagu *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ja *Paracoccidioides brasiliensis*.

FK/FD omaduste suhe

Loomkatsetes leiti korrelatsioon MIK väärtuste ja tõhususe vahel *Candida* spp. põhjustatud eksperimentaalsete mükooside vastu. Kliinilistes uuringutes täheldati peaaegu 1:1 lineaarset suhet AUC ja flukonasooli annuse vahel. On olemas ka otsene, kuid puudulik seos AUC või annuse ja selle vahel kui edukas ravivastus saavutatakse suuõõne kandidiaasi ja vähemal määral kandidateemia ravis. Samamoodi on paranemine vähem tõenäoline infektsioonide puhul, mille on põhjustanud kõrgema flukonasooli 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 konkreetsete 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 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 µg/g ja 7 päeva pärast ravi lõppu oli kontsentratsioon ikka veel 5,8 µg/g. Pärast 150 mg manustamist 1 kord nädalas oli 7 päeva pärast flukonasooli kontsentratsioon naha sarvkihis 23,4 µg/g ja 7 päeva teist annust 7,1 µg/g.

Pärast 4-kuulist ravikuuri flukonasooli annusega 150 mg üks kord nädalas oli flukonasooli kontsentratsioon 4,05 µg/g tervetes ja 1,8 µg/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 kreatiini kliirensiga. Tserkuleerivaid 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 lapsel viies uuringus: kaks üksikannuse uuringut, kaks mitme annuse uuringut ja uuring enneaegsetel vastsündinutel. Ühe uuringu andmed ei olnud tõlgendatavad muutuste tõttu ravimi koostises uuringu käigus. Lisaandmed olid saadaval toetava kasutamise uuringust.

Pärast 2...8 mg/kg flukonasooli manustamist lastele vanuses 9 kuud kuni 15 aastat, leiti AUC 38 µg.h/ml annuse 1 mg/kg kohta. Keskmine flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 15 kuni 18 tundi ja jaotusruumala umbes 880 ml/kg pärast korduvaid annuseid. Flukonasooli plasma eliminatsiooni pikem poolväärtusaeg, umbes 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 umbes 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 (ulatus 9...36 tundi) ja keskmine sünnikaal oli 0,9 kg (ulatus 0,75 kuni 1,10 kg). Seitse patsienti lõpetasid protokoll; maksimaalselt viis 6 mg/kg intravenoosset flukonasooli infusiooni manustati iga 72 tunni järel. Keskmine poolväärtusaeg (tundides) oli 1. päeval 74 (ulatus 44...185), mis ajaga vähenes kuni keskmiselt 53-ni (ulatus 30...131) 7. päeval ja 47-ni (ulatus 27...68) 13. päeval. Kontsentratsiooniaja kõvera alune pindala (µg.h/ml) oli 271 (ulatus 173...385) 1. päeval ja see suurenes keskmiselt 490-ni (ulatus 292...734) 7. päeval ja vähenes keskmiselt 360-ni (ulatus 167...566) 13. päeval. Jaotusruumala (ml/kg) oli 1183 (ulatus 1070...1470) 1. päeval ja see suurenes ajaga keskmiselt 1184-ni (ulatus 510...2130) 7. päeval ja 1328-ni (ulatus 1040...1680) 13. päeval.

Farmakokineetika eakatel patsientidel

Kahekümne kahel ≥65-aastaselt patsiendil viidi ühekordse suukaudse 50 mg flukonasooli annusega läbi farmakokineetiline uuring. Kümme patsienti said kaasvalt ravi diureetikumidega. Suurim plasmakontsentratsioon C_{max} (1,54 µg/ml) saabus 1,3 tundi pärast manustamist. Keskmine AUC oli $76,4 \pm 20,3$ µg.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 maksarakuliste adenoomide esinemissagedus.

Viljakuse ohustamine

Flukonasool ei mõjustanud 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 düstootsiat ja sünnitustegevuse pikenemist. Kõrvalekalded sünnitustegevuses kajastusid surnult sündide väheses sagenemises ja sünnitusjärgse elulemuse languses nende annuste korral. Mõju rottide sünnitustegevusele seletub liigispetsiifilise omadusega, mis seisneb östrogeenide taseme languses flukonasooli kõrgete annuste toimel. Sellist hormoonide tasakaalu muutust ei ole täheldatud flukonasooliga ravitud naistel (vt lõik 5.1).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

laktoosmonohüdraat
maisitärklis
kolloidne ränidioksiid
magneesiumstearaat
naatriumlaurüülsulfaat

Kapsli kest:

želatiin
titaaniumdioksiid (E171)
patentsinine V (E131)

Trükivärv:

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

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

150 mg kapslid: läbipaistev PVC blisterpakend või valge läbipaistmatu PVC/PVDC blisterpakend alumiiniumfooliumist tagaseinaga.

Iga pakend sisaldab ühte kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi käsitlemiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBRID

[täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[täidetakse riiklikult]

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav {Liikmesriik/Amet} kodulehel [täidetakse riiklikult].

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I) 50 mg kõvakapslid
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I) 100 mg kõvakapslid
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I) 150 mg kõvakapslid
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I) 200 mg kõvakapslid

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 50 mg flukonasooli.
Abiained: üks kõvakapsel sisaldab 49,70 mg laktoosmonohüdraati

Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg flukonasooli.
Abiained: üks kõvakapsel sisaldab 99,41 mg laktoosmonohüdraati

Iga kõvakapsel sisaldab 150 mg flukonasooli.
Abiained: üks kõvakapsel sisaldab 149,12 mg laktoosmonohüdraati

Iga kõvakapsel sisaldab 200 mg flukonasooli.
Abiained: üks kõvakapsel sisaldab 198,82 mg laktoosmonohüdraati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

50 mg želatiinist kõvakapslil on valge kapslikeha ja türkiissinine kapslikaas, millele on musta tindiga trükitud "Pfizer" ja "FLU-50". Kapsli suurus on nr 4.

100 mg želatiinist kõvakapslil on valge kapslikeha ja sinine kapslikaas, millele on musta tindiga trükitud "Pfizer" ja "FLU-100". Kapsli suurus on nr 2.

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

200 mg želatiinist kõvakapslil on valge kapslikeha ja purpurne kapslikaas, millele on musta tindiga trükitud "Pfizer" ja "FLU-200". Kapsli suurus on nr 0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Diflucan on näidustatud täiskasvanutele järgmistel juhtudel:

- Krüptokokkmeningiit (vt lõik 4.4)
- Koktsidioidmükoos (vt lõik 4.4)
- Invasiivne kandidiaas
- Limaskestade kandidiaas, sh orofarüngeaalne 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
- Dermatümükoos, sh *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* ja naha seeninfektsioonid, kui lokaalne ravi ei ole sobiv
- *Tinea unguinum* (onühhümükoos), kui muud ained ei ole sobivad

Diflucan on näidustatud täiskasvanutel järgmiseks profülaktikaks:

- Krüptokokkmeningiidi taastekke 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 vähendamine (4 või rohkem episoodi aastas)
- 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 (orofarüingealsed, ösofagealsed), invasiivse kandidiaasi ja krüptokokkmeningiidi raviks ning kandidiaaside profülaktikaks immuunosupresseeritud patsientidel. Diflucani 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 kohendada.

Seentevastaste ravimite määramisel tuleb järgida ametlikke 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 retsidiveerumist.

Täiskasvanud

<u>Näidustused</u>		<u>Annustamine</u>	<u>Ravi kestus</u>
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

Näidustused		Annustamine	Ravi kestus
Koktsidoidmükoos		200...400 mg	11...24 kuud või kauem, sõltuvalt patsiendist. Mõnede infektsioonide puhul võib kaaluda 800 mg ööpäevase annuse kasutamist, eriti ajukelmega seotud 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. Järgnev annus: 100...200 mg ööpäevas	7...21 päeva (kuni orofarüingeaalne kandidiaas on taandunud). Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	- Ösofageaalne kandidiaas	Algannus: 200...400 mg esimesel päeval. Järgnev annus: 100...200 mg ööpäevas	14...30 päeva (kuni ösofageaalne kandidiaas on taandunud). Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	- Kandiduuria	200...400 mg ööpäevas	7...21 päeva. Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	- Krooniline atroofiline kandidiaas	50 mg ööpäevas	14 päeva
	- Krooniline mukokutaanne kandidiaas	50...100 mg ööpäevas	Kuni 28 päeva. Pikemad perioodid sõltuvalt nii infektsiooni raskusastmest kui ka kaasuvast immuunsüsteemi häirest 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.

Näidustused		Annustamine	Ravi kestus
Suguelundite kandidiaas	- Äge vaginaalne kandidiaas - Eesnaha kandidootiline põletik (balaniit)	150 mg	Ühekordne annus
	- Vaginaalkandidiaasi ravi ja retsidiivi vältimine (4 või rohkem episoodi aastas)	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 corporis</i> , - <i>Tinea cruris</i> , - <i>Candida</i> infektsioonid	150 mg üks kord nädalas või 50 mg üks kord ööpäevas	2...4 nädalat, <i>Tinea pedis</i> 'e ravi võib kesta kuni 6 nädalat.
	- <i>Tinea versicolor</i>	300...400 mg üks kord nädalas	1...3 nädalat
		50 mg üks kord ööpäevas	2...4 nädalat.
	- <i>Tinea unguium</i> (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...400 mg	Manustamist tuleb alustada mitu päeva enne oodatava neutropeenia teket ja jätkata veel 7 päeva pärast neutropeenia taandumist, kui neutrofiilide arv on tõusnud üle 1000 raku mm ³ kohta.

Eri patsientide rühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

Ühekordse üksikannuse manustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik. Neerukahjustusega patsientidele (sh lastele), kes saavad Diflucani 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. 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 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, kel on kõrge risk taastekkeks.	Annus: 6 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
- Kandidiaaside profülaktika immuunsüsteemi häiretega patsientidel	Annus: 3...12 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt indutseeritud neutropeenia ulatusest ja kestusest (vt Annustamine täiskasvanutel)

Noorukid (12...17-aastased)

Kehakaalu ja puberteedi arengu alusel peab ravimit väljakirjutav 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 vastavad lastel kasutatavad annused 3, 6 ja 12 mg/kg täiskasvanutel 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 mg/kg annus 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 mg/kg annus nagu imikutele, väikelastele ja lastele.	Ületada ei tohi maksimaalset annust 12 mg/kg iga 48 tunni järel.

Manustamisviis

Diflucani võib manustada kas suukaudselt või veenisisesel infusiooni abil, manustamisviis sõltub patsiendi kliinilisest seisundist. Üleminekul intravenoosselt manustamiselt suukaudsele manustamisele või vastupidi ei ole vajadust ööpäevast annust muuta.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt ja manustamine ei sõltu toidukordadest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste asoolide või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) suhtes.

Koostoimeuuringute põhjal on 400 mg või suuremate korduvate Diflucani ööpäevaste annuste manustamine 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 Hoiatused 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

Raske on anda annustamise soovitusi muudes piirkondades tekkinud krüptokokoosi raviks (nt kopsu ja naha), kuna flukonasooli toime kohta siin on piiratud andmed.

Sügavad endeemilised mükoosid

Raske on anda annustamise soovitusi muude endeemiliste mükooside vormide kohta, nagu parakoktsidioidmükoos, lümfokutaanse sporotrihhoos ja histoplasmoos, kuna flukonasooli toime kohta siin on piiratud andmed.

Neerud

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

Maks ja sapiteed

Diflucani manustamisel maksafunktsiooni häiretega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Diflucani 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 mõõduv 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 või kollatõbi). Flukonasoolravi tuleb otsekohe katkestada ning patsient peaks konsulteerima oma arstiga.

Kardiovaskulaarne süsteem

Mõningaid asoole, sealhulgas ka flukonasooli, on seostatud QT-intervalli pikenedamisega elektrokardiogrammis. Diflucani turustamisjärgsetes ohutusuuringutes on väga harvadel juhtudel täheldatud QT-intervalli pikenedamist ja *torsade de pointes*'i. Kõikidel neist juhtudest oli tegemist raskelt haigete patsientidega, kellel mitu kaasuvat riskitegurit nagu strukturealne südamehaigus, elektrolüütide tasakaalu häired ja samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võisid südamerütmihäirete tekkele kaasa aidata.

Eelpool nimetatud 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 soovitatav (vt lõik 4.5).

Dermatoloogilised reaktsioonid

Harva on patsientidel flukonasoolravi ajal arenenud eksfoliatiivsed nahareaktsioonid nagu näiteks Stevens-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

Harvadel juhtudel 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 Diflucani saavaid patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise aknaga ravimitega, mis metaboliseeruvad ensüümide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 abil (vt lõik 4.5).

Terfenadiin

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

Abiained

Kapslid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, Lapp-laktaasi puudulikkusega või glükoos-galaktoos malabsorptsiooniga patsiendid, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Flukonasooli samaaegne kasutamine koos allpool toodud ravimitega on vastunäidustatud:

Tsisapriid: Patsientidel, kellele on samaaegselt manustatud tsisapriidi ja flukonasooli, on täheldatud südamegevuse häireid, 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 pikenedele, mille uurimiseks viidi läbi koostoimeuuringud. Uuringus, milles manustati flukonasooli 200 mg ööpäevas korduvannustena, ei ilmnenud QTc-intervalli pikened. Teises uuringus, milles manustati 400 ja 800 mg flukonasooli annuseid ööpäevas, näitas, et flukonasool, manustatuna annuses 400 mg või rohkem ööpäevas, tõstab koosmanustamise korral tunduvalt terfenadiini taset plasmas. Flukonasooli kasutamine annustes 400 mg või rohkem samaaegselt terfenadiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Flukonasooli 400 mg-st väiksemate annuste ööpäevasel 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 pikened ning harvadel juhtudel kutsuda esile *torsades 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 pikened ning harvadel juhtudel kutsuda esile *torsades 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 pikened ja harvadel juhtudel *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 pikened, *torsades 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 suurened kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli pikened, *torsades de pointes*) ja selle tagajärjel tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Seda kombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.4).

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

Teiste ravimite mõju flukonasoolile

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

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

Flukonasooli mõju teistele ravimitele

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

Alfentaniil: Flukonasooli (400 mg) ja intravenoosse alfentaniili (20 µg/kg) koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes alfentaniili AUC₁₀ 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 normaalse ja immuunosupresseeritud hiirtele saadi järgmised tulemused: vähene aditiivne seentevastase toime *C. albicans*'i põhjustatud süsteemse infektsiooni korral, koostoime puudumine *Cryptococcus neoformans*'i põhjustatud intrakraniaalse infektsiooni korral ja kahe ravimi antagonism *A. fumigatus*'e põhjustatud süsteemse infektsiooni korral. Nimetatud uuringutes saadud tulemuste kliiniline tähendus ei ole teada.

Antikoagulandid: Sarnaselt teiste asoolidega on turustamisjärgselt seoses protrombiiniaja pikenedamisega täheldatud hemorraagiaid (verevalumid, ninaverejooks, seedetrakti verejooks, veri uriinis ja veriroe) patsientidel, kellele manustati flukonasooli koos varfariiniga. Flukonasooli ja varfariini koosmanustamisel pikenes protrombiiniaeg kuni kahekordseks, tõenäoliselt seoses varfariini metabolismi pärssimisega CYP2C9 poolt. Patsientidel, kes saavad samal ajal flukonasooli kumariini tüüpi antikoagulante, tuleb hoolikalt protrombiiniaega jälgida.

Bensodiasepiinid (lühitoimega), nt midasolaam, triasolaam: Midasolaami suukaudse manustamise korral samaaegselt flukonasooliga (eriti kui ka flukonasooli manustatakse suukaudselt) suureneb midasolaami kontsentratsioon ning tugevneb selle psühhomotoorne toime. 200 mg flukonasooli ja 7,5 mg midasolaami suukaudne koosmanustamine suurendas midasolaami AUC-d 3,7-kordselt ja poolväärtusaega 2,2-kordselt. Flukonasooli (200 mg ööpäevas) ja triasolaami (0,25 mg) suukaudsel koosmanustamisel suurenes triasolaami AUC 4,4-kordselt ja poolväärtusaeg 2,3-kordselt. Triasolaami potentseeritud ja 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.

Karbamasepiin: Flukonasool inhibeerib karbamasepiini metabolismi ja suurendab karbamasepiini plasmakontsentratsiooni 30% võrra. Samaaegse ravi korral on oht karbamasepiini toksilisuse tekkeks. Sõltuvalt täheldatud 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 vabatahtlikeleiti, et flukonasool pikendab oluliselt fentanüüli eliminatsiooniaega. Fentanüüli suurenenud plasmakontsentratsioon võib põhjustada hingamise pärssumise. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimaliku hingamise pärssumise riski suhtes. Võib osutada vajalikuks fentanüüli annuse kohandamine.

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

Immuunosuppressandid (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 selle annust vähendada.

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

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

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

Losartaan: Flukonasool pärsib koosmanustamisel losartaani metaboliseerimist aktiivseks metaboliidiks (E-31 74), mistõttu võib väheneda losartaani angiotensiin II retseptoreid blokeeriv toime. Samaaegse ravi korral tuleb pidevalt jälgida patsientide vererõhku.

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

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d): Flukonasooli manustamisel koos flurbiprofeeni suurenes flurbiprofeeni C_{\max} 23% ja AUC 81% võrra, võrreldes flurbiprofeeni eraldi manustamisega. Samamoodi suurenesid flukonasooli ja ratseemilise ibuprofeeni (400 mg) koosmanustamisel ibuprofeeni farmakoloogiliselt aktiivse isomeeri [S (+) ibuprofeen] C_{\max} 15% ja AUC 82% võrra, võrreldes ratseemilise ibuprofeeni eraldi manustamisega.

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 AUC₋₂₄ 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, 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 toimel pikenes tervetel vabatahtlikel samaaegselt suukaudselt manustatavate sulfonüüluurea preparaatide (kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid ja tolbutamiid) poolväärtusaeg. Samaaegse manustamise korral soovitatakse sageli vere glükoosisisaldust 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. Teofülliooni 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*-retiinhappega (A-vitamiini happeline vorm) ja flukonasooliga, tekkis aju pseudotuumor, mis kadus pärast flukonasooli manustamise lõpetamist. A-vitamiini ja flukonasooli võib korruga 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 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 järjestikku pärast flukonasooli kasutamist (vt lõik 4.5).

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. Osadel juhtudel võib olla vajalik zidovudiini annuse vähendamine.

Asitromütsiin: 18 tervel vabatahtlikul läbi viidud avatud, randomiseeritud, kolme grupiga ristuvast uuringus hinnati asitromütsiini ühekordse 1200 mg suukaudse annuse mõju flukonasooli 800 mg ühekordse suukaudse 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 etüünlöstradioli ja levonorgestreeli AUC-d vastavalt 40% ja 24% võrra. Flukonasooli terapeutiliste annuste korduv manustamine ei mõjuta tõenäoliselt kombineeritud suukaudse kontratseptiivi efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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 reproduktiivset toksilisust (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, ja juhud, 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 Diflucani toimete kohta autojuhtimise või masinatega töötamise 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 masinatega töötamisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Diflucani 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, paresteesiad, pearinglus, maitsetundlikkuse häired	Treemor
Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus	
Südame häired			<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus	
Maksa ja sapiteede häired	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4)	Kolestaas (vt lõik 4.4), kollatõbi (vt lõik 4.4), 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 eksantematoos-pustuloos (vt lõik 4.4), eksfoliativne dermatiit, angioödem, näopiirkonna turse, alopeetsia
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Jõuetus, 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.

4.9 Üleannustamine

Diflucani 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 umbes 50% võrra.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

ATC-klassifikatsioon

Farmakoterapeutiline grupp: 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- α -lanesterooli demetüleerimise pärssimine, mis on tähtis etapp seeneraku ergosterooli biosünteesis. 14- α -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 mõjusta flukonasool testosterooni kontsentratsiooni plasmas meestel ega steroidide kontsentratsioone fertiilses eas naistel. Flukonasooli annused 200...400 mg ööpäevas ei omanud kliiniliselt märkimisväärset toimet endogeensete steroidide tasemele ega adrenokortikotroopsest hormoonist stimuleeritud vastusele tervetel meessoost vabatahtlikel. Koostoimeuuringud antipüriiniga on näidanud, et flukonasooli 50 mg ühekordsed või korduvannused ei mõjusta viimase 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 sellistesse mikroorganismidesse nagu *Cryptococcus neoformans* ja *Cr. gattii* ning samuti endeemilistesse hallitusseentesse, nagu *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ja *Paracoccidioides brasiliensis*.

FK/FD omaduste suhe

Loomkatsetes leiti korrelatsioon MIK väärtuste ja tõhususe vahel *Candida* spp. põhjustatud eksperimentaalsete mükooside vastu. Kliinilistes uuringutes täheldati peaaegu 1:1 lineaarset suhet AUC ja flukonasooli annuse vahel. On olemas ka otsene, kuid puudulik seos AUC või annuse ja selle vahel kui edukas ravivastus saavutatakse suuõõne kandidiaasi ja vähemal määral kandidateemia ravis. Samamoodi on paranemine vähem tõenäoline infektsioonide puhul, mille on põhjustanud kõrgema flukonasooli 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\leq/R<math>>)					Liikidega mitteseotud piirväärtused ^A S\leq/R<math>>)
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonasool	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S= tundlik, R= resistentne

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

--= 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 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 µg/g ja 7 päeva pärast ravi lõppu oli kontsentratsioon ikka veel 5,8 µg/g. Pärast 150 mg manustamist 1 kord nädalas oli 7 päeva pärast flukonasooli kontsentratsioon naha sarvkihis 23,4 µg/g ja 7 päeva teist annust 7,1 µg/g.

Pärast 4-kuulist ravikuuri flukonasooli annusega 150 mg üks kord nädalas oli flukonasooli kontsentratsioon 4,05 µg/g tervetes ja 1,8 µg/g haigetes küüntes ja veel 6 kuud pärast ravi lõppu leidis flukonasooli küüntes märkimisväärse kontsentratsiooni.

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 kreatiini 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 lastel

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

Pärast 2...8 mg/kg flukonasooli manustamist lastele vanuses 9 kuud kuni 15 aastat, leiti AUC 38 µg.h/ml annuse 1 mg/kg kohta. Keskmine flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 15 kuni 18 tundi ja jaotusruumala umbes 880 ml/kg pärast korduvaid annuseid. Flukonasooli plasma eliminatsiooni pikem poolväärtusaeg, umbes 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 umbes 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 (ulatus 9...36 tundi) ja keskmine sünnikaal oli 0,9 kg (ulatus 0,75 kuni 1,10 kg). Seitse patsienti lõpetasid protokoll; maksimaalselt viis 6 mg/kg intravenoosset flukonasooli infusiooni manustati iga 72 tunni järel. Keskmine poolväärtusaeg (tundides) oli 1. päeval 74 (ulatus 44...185), mis ajaga vähenes kuni keskmiselt 53-ni (ulatus 30...131) 7. päeval ja 47-ni (ulatus 27...68) 13. päeval. Kontsentratsiooniaja kõvera alune pindala (µg.h/ml) oli 271 (ulatus 173...385) 1. päeval ja see suurenes keskmiselt 490-ni (ulatus 292...734) 7. päeval ja vähenes keskmiselt 360-ni (ulatus 167...566) 13. päeval. Jaotusruumala (ml/kg) oli 1183 (ulatus 1070...1470) 1. päeval ja see suurenes ajaga keskmiselt 1184-ni (ulatus 510...2130) 7. päeval ja 1328-ni (ulatus 1040...1680) 13. päeval.

Farmakokineetika eakatel patsientidel

Kahekümne kahel ≥ 65 -aastasel patsiendil viidi ühekordse suukaudse 50 mg flukonasooli annusega läbi farmakokineetiline uuring. Kümme patsienti said kaasvalt ravi diureetikumidega. Suurim plasmakontsentratsioon C_{\max} (1,54 $\mu\text{g/ml}$) saabus 1,3 tundi pärast manustamist. Keskmine AUC oli $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 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 maksarakuliste adenoomide esinemissagedus.

Viljakuse ohustamine

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 düstootsiat ja sünnitustegevuse pikenemist. Kõrvalekalded sünnitustegevuses kajastusid surnult sündide väheses sagenemises ja sünnitusjärgse elulemuse languses nende annuste korral. Mõju rottide sünnitustegevusele seletub liigispetsiifilise omadusega, mis seisneb östrogeenide taseme languses flukonasooli kõrgete annuste toimel. Sellist hormoonide tasakaalu muutust ei ole täheldatud flukonasooliga ravitud naistel (vt lõik 5.1).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

laktoosmonohüdraat
maisitärklis
kolloidne ränidioksiid
magneesiumstearaat
naatriumlaurüülsulfaat

Kapsli kest:

50 mg kapslid

želatiin

titaandioksiid (E171)

patentsinine V (E131)

100 mg kapslid

želatiin

titaandioksiid (E171)

erütrosiin (E127)

patentsinine V (E131)

150 mg kapslid

želatiin

titaaniumdioksiid (E171)

patentsinine V (E131)

200 mg kapslid

želatiin

titaandioksiidi E171

erütrosiin E127

indigokarmiin E 132

Trükivärv:

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

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 mg ja 150 mg kapslid: läbipaistev PVC blisterpakend või valge läbipaistmatu PVC/PVDC blisterpakend alumiiniumfooliumist tagaseinaga.

100 mg ja 200 mg kapslid: läbipaistev PVC või valge läbipaistmatu PVC 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 ravimi käsitlemiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBRID

[täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[täidetakse riiklikult]

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav {Liikmesriik/Amet} kodulehel [täidetakse riiklikult].

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I) 5 mg/ml suukaudne lahus

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 5 mg flukonasooli.

Abiained: 1 ml lahust sisaldab ka 0,1334 g sahharoosi ja 0,9635 g glütserooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mille viskoossus on suurem kui veel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Diflucan on näidustatud täiskasvanutele 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 unguium* (onühhomükoos), kui muud ained ei ole sobivad

Diflucan on näidustatud täiskasvanutel järgmiseks profülaktikaks:

- Krüptokokkmeningiidi taastekke 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 vähendamine (4 või rohkem episoodi aastas) 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 vastsündinutele, imikutele, väikelastele, lastele ja noorukitele vanuses 0...17 aastat:

Diflucani kasutatakse limaskestade kandidiaasi (orofarüngeaalsed, ösofageaalsed), invasiivse kandidiaasi ja krüptokokkmeningiidi raviks ning kandidiaaside profülaktikaks immuunosupresseeritud patsientidel. Diflucani 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 tuleb järgida ametlikke 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 retsidiveerumist.

Täiskasvanud

<u>Näidustused</u>		<u>Annustamine</u>	<u>Ravi kestus</u>
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 AIDSiga patsientidel, kellel on kõrge risk taastekkeks	200 mg ööpäevas	Määramata aja jooksul annuses 200 mg ööpäevas
Koktsidioidmükoos		200...400 mg	11...24 kuud või kauem, sõltuvalt patsiendist. Mõnede infektsioonide puhul võib kaaluda 800 mg ööpäevase annuse kasutamist, eriti ajukelmega seotud 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 kandideemia omaste nähtude ja sümptomite taandumist.

Näidustused	Annustamine	Ravi kestus	
Limaskestade kandidiaasi ravi	- Orofarüingeaalne kandidiaas	Algannus: 200...400 mg esimesel päeval Järgnev annus: 100...200 mg ööpäevas	7...21 päeva kuni orofarüingeaalne kandidiaas on taandunud). Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	- Ösofageaalne kandidiaas	Algannus: 200...400 mg esimesel päeval Järgnev annus: 200...400 mg ööpäevas	14...30 päeva kuni ösofageaalne kandidiaas on taandunud). Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	- Kandiduuria	200...400 mg ööpäevas	7...21 päeva. Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	- Krooniline atroofiline kandidiaas	50 mg ööpäevas	14 päeva
	- Krooniline mukokutaanne kandidiaas	50...100 mg ööpäevas	Kuni 28 päeva. Pikemad perioodid sõltuvalt nii infektsiooni raskusastmest kui ka kaasuvast immuunsüsteemi häirest 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 - Eesnaha kandidootiline põletik (balaniit)	150 mg	Ühekordne annus
	- Vaginaalkandidiaasi ravi ja retsidiivi vältimine (4 või rohkem episoodi aastas)	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 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.

<u>Näidustused</u>	<u>Annustamine</u>	<u>Ravi kestus</u>
	- <i>Tinea versicolor</i>	300...400 mg üks kord nädalas
		50 mg üks kord ööpäevas
	- <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...400 mg
		Manustamist tuleb alustada mitu päeva enne oodatava neutropeenia teket ja jätkata veel 7 päeva pärast neutropeenia taandumist, kui neutrofiilide arv on tõusnud üle 1000 raku mm ³ kohta.

Eri patsientide rühmad

Eakad

Annust tuleb kohandada sõltuvalt neerufunktsioonist (vt Neerukahjustus).

Neerukahjustus

Ühekordse üksikannuse manustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik. Neerukahjustusega patsientidele (sh lastele), kes saavad Diflucani 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:

Kreatiiniini 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 kreatiiniini 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 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, kel on kõrge risk taastekkeks.	Annus: 6 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
- Kandidiaaside profülaktika immuunsüsteemi häiretega patsientidel	Annus: 3...12 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt indutseeritud neutropeenia ulatusest ja kestusest (vt Annustamine täiskasvanutel)

Noorukid (12...17-aastased)

Kehakaalu ja puberteedi arengu alusel peab ravimit väljakirjutav 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 vastavad lastel kasutatavad annused 3, 6 ja 12 mg/kg täiskasvanutel 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 mg/kg annus 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 mg/kg annus nagu imikutele, väikelastele ja lastele.	Ületada ei tohi maksimaalset annust 12 mg/kg iga 48 tunni järel.

Manustamisviis

Diflucani võib manustada kas suukaudselt või veenisisesel infusiooni abil, manustamisviis sõltub patsiendi kliinilisest seisundist. Üleminekul intravenoosselt manustamiselt suukaudsele manustamisele või vastupidi ei ole vajadust ööpäevast annust muuta.

Diflucani võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste asoolide või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) suhtes.

Koostoimeuuringute põhjal on 400 mg või suuremate korduvate Diflucani ööpäevaste annuste manustamine 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 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tinea capitis

Lastel on uuritud flukonasooli *Tinea capitis*'e ravis. See ei osutunud paremaks griseofulviinist ja üldine edukuse tase oli madalam kui 20%. Seetõttu ei tohiks Diflucani kasutada *Tinea capitis*'e raviks.

Krüptokokoos

Raske on anda annustamise soovitusi muudes piirkondades tekkinud krüptokokoosi raviks (nt kopsu ja naha), kuna flukonasooli toime kohta siin on piiratud andmed.

Sügavad endeemilised mükoosid

Raske on anda annustamise soovitusi muude endeemiliste mükooside vormide kohta, nagu parakoktsidioidmükoos, lümfokutaanse sporotrihhoos ja histoplasmoos, kuna flukonasooli toime kohta siin on piiratud andmed.

Neerud

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

Maks ja sapiteed

Diflucani manustamisel maksafunktsiooni häiretega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

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

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

Kardiovaskulaarne süsteem

Mõningaid asoole, sealhulgas ka flukonasooli, on seostatud QT-intervalli pikenedamisega elektrokardiogrammis. Diflucani turustamisjärgsetes ohutusuuringutes on väga harvadel juhtudel täheldatud QT-intervalli pikenedamist ja *torsade de pointes*'i. Kõikidel neist juhtudest oli tegemist raskelt haigete patsientidega, kellel mitu kaasuvat riskitegurit nagu strukturealne südamehaigus, elektrolüütide tasakaalu häired ja samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võisid südamerütmihäirete tekkele kaasa aidata.

Eelpool nimetatud 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 soovitatav (vt lõik 4.5).

Dermatoloogilised reaktsioonid

Harva on patsientidel flukonasoolravi ajal arenenud ekfoliatiivsed nahareaktsioonid nagu näiteks Stevens-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

Harvadel juhtudel 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 Diflucani saavaid patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise aknaga ravimitega, mis metaboliseeruvad ensüümide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 abil (vt lõik 4.5).

Terfenadiin

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

Abiained

Diflucan suukaudne lahus sisaldab glütserooli. Glütserool võib põhjustada peavalu, maoärritust ja kõhulahtisust (vt lõik 4.8).

Diflucani suukaudne lahus sisaldab sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sukraas-isomaltas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Flukonasooli samaaegne kasutamine koos allpool toodud ravimitega on vastunäidustatud:

Tsisapriid: Patsientidel, kellele on samaaegselt manustatud tsisapriidi ja flukonasooli, on täheldatud südamegevuse häireid, 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 pikenemisele, mille uurimiseks viidi läbi koostoimeuuringud. Uuringus, milles manustati flukonasooli 200 mg ööpäevas korduvannustena, ei ilmnenud QTc-intervalli pikenemist. Teises uuringus, milles manustati 400 ja 800 mg flukonasooli annuseid ööpäevas, näitas, et flukonasool, manustatuna annuses 400 mg või rohkem ööpäevas, tõstab koosmanustamise korral tunduvalt terfenadiini taset plasmas. Flukonasooli kasutamine annustes 400 mg või rohkem samaaegselt terfenadiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Flukonasooli 400 mg-st väiksemate annuste ööpäevasel 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 pikendamise ning harvadel juhtudel kutsuda esile *torsades 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 pikendamise ning harvadel juhtudel kutsuda esile *torsades 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 pikendamise ja harvadel juhtudel *torsades de pointes*'i tekkimisega. Flukonasooli ja kinidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Erütromütsiin: Flukonasooli ja erütromütsiini samaaegsel manustamisel võib suureneda kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli pikendamine, *torsades 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 pikendamine, *torsades de pointes*) ja selle tagajärjel tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Seda kombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.4).

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

Teiste ravimite mõju flukonasoolile

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

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

Flukonasooli mõju teistele ravimitele

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

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

Amitriptüliin, nortriptüliin: Flukonasool tugevdab amitriptüliini ja nortriptüliini 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 normaalse ja immuunosupresseeritud hiirtele saadi järgmised tulemused: vähene aditiivne seentevastase toime *C. albicans*'i põhjustatud süsteemse infektsiooni korral, koostoime puudumine *Cryptococcus neoformans*'i põhjustatud intrakraniaalse infektsiooni korral ja kahe ravimi antagonism *A. fumigatus*'e põhjustatud süsteemse infektsiooni korral. Nimetatud uuringutes saadud tulemuste kliiniline tähendus ei ole teada.

Antikoagulandid: Sarnaselt teiste asoolidega on turustamisjärgselt seoses protrombiinaja pikenemisega täheldatud hemorraagiaid (verevalumid, ninaverejooks, seedetrakti verejooks, veri uriinis ja veriroe) patsientidel, kellele manustati flukonasooli koos varfariiniga. Flukonasooli ja varfariini koosmanustamisel pikenes protrombiiniaeg kuni kahekordseks, tõenäoliselt seoses varfariini metabolismi pärssimisega CYP2C9 poolt. Patsientidel, kes saavad samal ajal flukonasooli kumariini tüüpi antikoagulante, tuleb hoolikalt protrombiiniaega jälgida.

Bensodiasepiinid (lühitoimega), nt midasolaam, triasolaam: Midasolaami suukaudse manustamise korral samaaegselt flukonasooliga (eriti kui ka flukonasooli manustatakse suukaudselt) suureneb midasolaami kontsentratsioon ning tugevneb selle psühhomotoorne toime. 200 mg flukonasooli ja 7,5 mg midasolaami suukaudne koosmanustamine suurendas midasolaami AUC-d 3,7-kordselt ja poolväärtusaega 2,2-kordselt. Flukonasooli (200 mg ööpäevas) ja triasolaami (0,25 mg) suukaudsel koosmanustamisel suurenes triasolaami AUC 4,4-kordselt ja poolväärtusaeg 2,3-kordselt. Triasolaami potentseeritud ja 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.

Karbamasepiin: Flukonasool inhibeerib karbamasepiini metabolismi ja suurendab karbamasepiini plasmakontsentratsiooni 30% võrra. Samaaegse ravi korral on oht karbamasepiini toksilisuse tekkeks. Sõltuvalt täheldatud 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 (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 kreatiniini kinaasi plasmasisaldust. Kreatiniini

kinaasi plasmasisalduse olulise suurenemise või müopaatia/rabdomüolüüsi diagnoosimise või kahtluse korral tuleb ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega lõpetada.

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 selle annust vähendada.

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

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

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

Losartaan: Flukonasool pärsib koosmanustamisel losartaani metaboliseerimist aktiivseks metaboliidiks (E-31 74), mistõttu võib väheneda losartaani angiotensiin II retseptoreid blokeeriv toime. Samaaegse ravi korral tuleb pidevalt jälgida patsientide vererõhku.

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

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d): Flukonasooli manustamisel koos flurbiprofeeniga suurenes flurbiprofeeni C_{\max} 23% ja AUC 81% võrra, võrreldes flurbiprofeeni eraldi manustamisega. Samamoodi suurenesid flukonasooli ja ratseemilise ibuprofeeni (400 mg) koosmanustamisel ibuprofeeni farmakoloogiliselt aktiivse isomeeri [S (+) ibuprofeen] C_{\max} 15% ja AUC 82% võrra, võrreldes ratseemilise ibuprofeeni eraldi manustamisega.

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 AUC₋₂₄ 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 korraga manustatud flukonasooli

ja rifabutiini, on täheldatud uveiti. Samaaegse ravi puhul flukonasooli ja rifabutiiniga tuleb arvestada rifabutiini toksilisuse sümptomite tekkevõimalusega.

Sakvinaaviir: Flukonasool pärsib CYP3A4 ja P-glükoproteiini inhibeerimise teel sakvinaaviiri metabolismi maksas ja suurendab seetõttu sakvinaaviiri AUC-d ligikaudu 50% võrra, C_{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 toimel pikenes tervetel vabatahtlikel samaaegselt suukaudselt manustatavate sulfonüüluurea preparaatide (kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid ja tolbutamiid) poolväärtusaeg. Samaaegse manustamise korral soovitatakse sageli vere glükoosisaldust 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. Teofülliooni 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*-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 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 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 järjestikku pärast flukonasooli kasutamist (vt lõik 4.5).

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. Osadel juhtudel võib olla vajalik zidovudiini annuse vähendamine.

Asitromütsiin: 18 tervel vabatahtlikul läbi viidud avatud, randomiseeritud, kolme grupiga ristuv uuringus hinnati asitromütsiini ühekordse 1200 mg suukaudse annuse mõju flukonasooli 800 mg ühekordse suukaudse 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

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 hälbeid (sh brahhütsefaalia, kõrvade düsplaasia, suur eesmine lõge, reieluu kaardumine ja kodarluu-õlavarreluu sünostoos). Seos nende juhtumite ja flukonasoolravi vahel on ebaselge.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust (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, va juhud, 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 Diflucani toimete kohta autojuhtimise või masinatega töötamise 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 masinatega töötamisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Diflucani 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		Somnolentsus, unetus	

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
häired			
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Krambid, paresteesiad, pearinglus, maitsetundlikkuse häired	Treemor
Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus	
Südame häired			<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus	
Maksa ja sapiteede häired	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4)	Kolestaas (vt lõik 4.4), kollatõbi (vt lõik 4.4), bilirubiinisalduse suurenemine (vt lõik 4.4)	Maksapuudulikkus (vt lõik 4.4), hepatotsellulaarne nekroos (vt lõik 4.4), hepatiit (vt lõik 4.4), hepatotsellulaarne kahjustus (vt lõik 4.4)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve (vt lõik 4.4)	Eruptsioon (vt lõik 4.4), urtikaaria (vt lõik 4.4), nahasügelus, suurenenud higistamine	Epidermise toksiline nekrolüüs, (vt lõik 4.4), Stevensi-Johnsoni sündroom (vt lõik 4.4), äge generaliseerunud eksantematoos-pustuloos (vt lõik 4.4), eksfoliativne dermatiit, angioödeem, näopiirkonna turse, alopeetsia
Lihaskoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Jõuetus, 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.

4.9 Üleannustamine

Diflucani 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 umbes 50% võrra.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

ATC-klassifikatsioon

Farmakoterapeutiline grupp: 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- α -lanesterooli demetüleerimise pärssimine, mis on tähtis etapp seeneraku ergosterooli biosünteesis. 14- α -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 märkimisväärset 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 viimase 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 sellistesse mikroorganismidesse nagu *Cryptococcus neoformans* ja *Cr. gattii* ning samuti endeemilistesse hallitusseentesse, nagu *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ja *Paracoccidioides brasiliensis*.

FK/FD omaduste suhe

Loomkatsetes leiti korrelatsioon MIK väärtuste ja tõhususe vahel *Candida* spp. põhjustatud eksperimentaalsete mükooside vastu. Kliinilistes uuringutes täheldati peaaegu 1:1 lineaarset suhet AUC ja flukonasooli annuse vahel. On olemas ka otsene, kuid puudulik seos AUC või annuse ja selle vahel kui edukas ravivastus saavutatakse suuõõne kandidiaasi ja vähemal määral kandideemia ravis. Samamoodi on paranemine vähem tõenäoline infektsioonide puhul, mille on põhjustanud kõrgema flukonasooli 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 konkreetsete 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 µg/g ja 7 päeva pärast ravi lõppu oli kontsentratsioon ikka veel 5,8 µg/g. Pärast 150 mg manustamist 1 kord nädalas oli 7 päeva pärast flukonasooli kontsentratsioon naha sarvkihis 23,4 µg/g ja 7 päeva teist annust 7,1 µg/g.

Pärast 4-kuulist ravikuuri flukonasooli annusega 150 mg üks kord nädalas oli flukonasooli kontsentratsioon 4,05 µg/g tervetes ja 1,8 µg/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 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 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 lastel

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

Pärast 2...8 mg/kg flukonasooli manustamist lastele vanuses 9 kuud kuni 15 aastat, leiti AUC 38 µg.h/ml annuse 1 mg/kg kohta. Keskmine flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 15 kuni 18 tundi ja jaotusruumala umbes 880 ml/kg pärast korduvaid annuseid. Flukonasooli plasma eliminatsiooni pikem poolväärtusaeg, umbes 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 umbes 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 (ulatus 9...36 tundi) ja keskmine sünnikaal oli 0,9 kg (ulatus 0,75 kuni 1,10 kg). Seitse patsienti lõpetasid protokoll; maksimaalselt viis 6 mg/kg intravenoosset flukonasooli infusiooni manustati iga 72 tunni järel. Keskmine poolväärtusaeg (tundides) oli 1. päeval 74 (ulatus 44...185), mis ajaga vähenes kuni keskmiselt 53-ni (ulatus 30...131) 7. päeval ja 47-ni (ulatus 27...68) 13. päeval. Kontsentratsiooniaja kõvera alune pindala (µg.h/ml) oli 271 (ulatus 173...385) 1. päeval ja see suurenes keskmiselt 490-ni (ulatus 292...734) 7. päeval ja vähenes keskmiselt 360-ni (ulatus 167...566) 13. päeval. Jaotusruumala (ml/kg) oli 1183 (ulatus 1070...1470) 1. päeval ja see suurenes ajaga keskmiselt 1184-ni (ulatus 510...2130) 7. päeval ja 1328-ni (ulatus 1040...1680) 13. päeval.

Farmakokineetika eakatel patsientidel

Kahekümne kahel ≥65-aastaselt patsiendil viidi ühekordse suukaudse 50 mg flukonasooli annusega läbi farmakokineetiline uuring. Kümme patsienti said kaasvalt ravi diureetikumidega. Suurim plasmakontsentratsioon C_{max} (1,54 µg/ml) saabus 1,3 tundi pärast manustamist. Keskmine AUC oli $76,4 \pm 20,3$ µg.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 maksarakuliste adenoomide esinemissagedus.

Viljakuse ohustamine

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 düstootsiat ja sünnitustegevuse pikenemist. Kõrvalekalded sünnitustegevuses kajastusid surnult sündide väheses sagenemises ja sünnitusjärgse elulemuse languses nende annuste korral. Mõju rottide sünnitustegevusele seletub liigspetsiifilise 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

sahharoos
85% glütserool
puhastatud vesi
sidrunhappe monohüdraat
naatriumtsitraat
vedel kirsimaitseaine

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

Pärast avamist võib Diflucani kasutada maksimaalselt 30 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks 180 ml merevaigu värvi III tüüpi klaasist pudel, millel on keermega alumiiniumkork.

Kaasas on ka 20 ml mõõtekork.

6.6 Erihoiatused ravimi käsitlemiseks

Ärge kasutage ravimit kui te märkate selles riknemise märke, nagu ebaharilik lõhn, ravimi värvuse muutus, nähtavad osakesed või kristallumine.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBRID

[täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[täidetakse riiklikult]

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav {Liikmesriik/Amet} kodulehel [täidetakse riiklikult].

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I) 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I) 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni sisaldab 10 mg flukonasooli.
Abiaine: 0,58 g sahharoosi 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni kohta.

1 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni sisaldab 40 mg flukonasooli.
Abiaine: 0,55 g sahharoosi 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber.

Valge kuni valkjās suukaudse suspensiooni pulber, millest pärast manustamiskõlblikuks muutmist saab valge kuni valkjās apelsinimaitseline suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Diflucan on näidustatud täiskasvanutele järgmistel juhtudel:

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

Diflucan on näidustatud täiskasvanutel järgmiseks profülaktikaks:

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

- 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 vastsündinutele, imikutele, väikelastele, lastele ja noorukitele vanuses 0...17 aastat:

Diflucani kasutatakse limaskestade kandidiaasi (orofarüingealsed, ösofageaalsed), invasiivse kandidiaasi ja krüptokokkmeningiidi raviks ning kandidiaaside profülaktikaks immuunosupresseeritud patsientidel. Diflucani 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 tuleb järgida ametlikke 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 retsidiveerumist.

Täiskasvanud

<u>Näidustused</u>		<u>Annustamine</u>	<u>Ravi kestus</u>
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...400 mg	11...24 kuud või kauem, sõltuvalt patsiendist. Mõnede infektsioonide puhul võib kaaluda 800 mg ööpäevase annuse kasutamist, eriti ajukelmega seotud 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 verekülvil ning kandideemia omaste nähtude ja sümptomite taandumist.

Näidustused		Annustamine	Ravi kestus
Limaskestade kandidiaasi ravi	- Orofarüingeaalne kandidiaas	Algannus: 200...400 mg esimesel päeval Järgnev annus: 100...200 mg ööpäevas	7...21 päeva (kuni orofarüingeaalne kandidiaas on taandunud). Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	- Ösofageaalne kandidiaas	Algannus 200...400 mg esimesel päeval Järgnev annus: 100...200 mg ööpäevas	14...30 päeva (kuni ösofageaalne kandidiaas on taandunud). Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	- Kandiduuria	200...400 mg ööpäevas	7...21 päeva. Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	- Krooniline atroofiline kandidiaas	50 mg ööpäevas	14 päeva
	- Krooniline mukokutaanne kandidiaas	50...100 mg ööpäevas	Kuni 28 päeva. Pikemad perioodid sõltuvalt nii infektsiooni raskusastmest kui ka kaasuvast immuunsüsteemi häirest 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 - Eesnaha kandidootiline põletik (balaniit)	150 mg	Ühekordne annus
	- Vaginaalkandidiaasi ravi ja retsidiivi vältimine (4 või rohkem episoodi aastas)	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 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.

<u>Näidustused</u>	<u>Annustamine</u>	<u>Ravi kestus</u>	
	- <i>Tinea versicolor</i>	300 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...400 mg	Manustamist tuleb alustada mitu päeva enne oodatava neutropeenia teket ja jätkata veel 7 päeva pärast neutropeenia taandumist, kui neutrofiilide arv on tõusnud üle 1000 raku mm ³ kohta.

Eri patsientide rühmad

Eakad

Annust tuleb kohandada sõltuvalt neerufunktsioonist (vt Neerukahjustus).

Neerukahjustus

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

Kreatiiniini 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 kreatiiniini 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 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, kel on kõrge risk taastekkeks	Annus: 6 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
- Kandidiaaside profülaktika immuunsüsteemi häiretega patsientidel	Annus: 3...12 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt indutseeritud neutropeenia ulatusest ja kestusest (vt Annustamine täiskasvanutel)

Noorukid (12...17-aastased)

Kehakaalu ja puberteedi arengu alusel peab ravimit väljakirjutav 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 vastavad lastel kasutatavad annused 3, 6 ja 12 mg/kg täiskasvanutel 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 mg/kg annus 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 mg/kg annus nagu imikutele, väikelastele ja lastele.	Ületada ei tohi maksimaalset annust 12 mg/kg iga 48 tunni järel.

Manustamisviis

Diflucani võib manustada kas suukaudselt või veenisisesel infusiooni abil, manustamisviis sõltub patsiendi kliinilisest seisundist. Üleminekul intravenoosselt manustamiselt suukaudsele manustamisele või vastupidi ei ole vajadust ööpäevast annust muuta.

Diflucani võib manustada koos toiduga või ilma.

Suukaudse suspensiooni pulbri manustamiskõlblikuks muutmise juhendeid vt lõik 6.6. Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon on valge kuni valkjas apelsinimaitseline suspensioon.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste asoolide või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) suhtes.

Koostoimeuuringute põhjal on 400 mg või suuremate korduvate Diflucani ööpäevaste annuste manustamine 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 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tinea capitis

Lastel on uuritud flukonasooli *Tinea capitis*'e ravis. See ei osutunud paremaks griseofulviinist ja üldine edukuse tase oli madalam kui 20%. Seetõttu ei tohiks Diflucani kasutada *Tinea capitis*'e raviks.

Krüptokokoos

Raske on anda annustamise soovitusi muudes piirkondades tekkinud krüptokokoosi raviks (nt kopsu ja naha), kuna flukonasooli toime kohta siin on piiratud andmed.

Sügavad endeemilised mükoosid

Raske on anda annustamise soovitusi muude endeemiliste mükooside vormide kohta, nagu parakoktsidioidmükoos, lümfokutaanse sporotrihhoos ja histoplasmoos, kuna flukonasooli toime kohta siin on piiratud andmed.

Neerud

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

Maks ja sapiteed

Diflucani manustamisel maksafunktsiooni häiretega 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 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 või kollatõbi). Flukonasoolravi tuleb otsekohe katkestada ning patsient peaks konsulteerima oma arstiga.

Kardiovaskulaarne süsteem

Mõningaid asoole, sealhulgas ka flukonasooli, on seostatud QT-intervalli pikenemisega elektrokardiogrammis. Diflucani turustamisjärgsetes ohutusuuringutes on väga harvadel juhtudel täheldatud QT-intervalli pikenemist ja *torsade de pointes*'i. Kõikidel neist juhtudest oli tegemist raskelt haigete patsientidega, kellel mitu kaasuvat riskitegurit nagu struktuuriline südamehaigus, elektrolüütide tasakaalu häired ja samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võisid südamerütmihäirete tekkele kaasa aidata.

Eelpool nimetatud 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 soovitatav (vt lõik 4.5).

Dermatoloogilised reaktsioonid

Harva on patsientidel flukonasoolravi ajal arenenud ekfoliatiivsed nahareaktsioonid nagu näiteks Stevens-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

Harvadel juhtudel 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 Diflucani saavaid patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise aknaga ravimitega, mis metaboliseeruvad ensüümide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 abil (vt lõik 4.5).

Terfenadiin

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

Abiained

Diflucan suukaudse suspensiooni pulber sisaldab sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sukraas-isomaltas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Flukonasooli samaaegne kasutamine koos allpool toodud ravimitega on vastunäidustatud:

Tsisapriid: Patsientidel, kellele on samaaegselt manustatud tsisapriidi ja flukonasooli, on täheldatud südamegevuse häireid, 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 pikenemisele, mille uurimiseks viidi läbi koostoimeuuringud. Uuringus, milles manustati flukonasooli 200 mg ööpäevas korduvannustena, ei ilmnunud QTc-intervalli pikenemist. Teises uuringus, milles manustati 400 ja 800 mg flukonasooli annuseid ööpäevas, näitas, et flukonasool, manustatuna annuses 400 mg või rohkem ööpäevas, tõstab koosmanustamise korral tunduvalt terfenadiini taset plasmas. Flukonasooli kasutamine annustes 400 mg või rohkem samaaegselt terfenadiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Flukonasooli 400 mg-st väiksemate annuste ööpäevasel manustamisel koos terfenadiiniga tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

Astemisool: Flukonasooli manustamisel samal ajal astemisooliga võib väheneda astemisooli kliirens. Sellest tulenev astemisooli plasmakontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada QT-intervalli

pikenemise ning harvadel juhtudel kutsuda esile *torsades de pointes*'i. Flukonasooli ja astemisooli samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Pimosiidid: 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 pikendamise ning harvadel juhtudel kutsuda esile *torsades 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 pikendamise ja harvadel juhtudel *torsades de pointes*'i tekkimisega. Flukonasooli ja kinidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Erütromütsiin: Flukonasooli ja erütromütsiini samaaegsel manustamisel võib suurendada kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli pikendamine, *torsades 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 suurendada kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli pikendamine, *torsades de pointes*) ja selle tagajärjel tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Seda kombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.4).

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

Teiste ravimite mõju flukonasoolile

Rifampitsiin: Flukonasooli ja rifampitsiini koosmanustamisel väheneb flukonasooli AUC 25% ja poolväärtusaeg 20%. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel tuleb suurendada flukonasooli annust. Koostoimeuuringud on näidanud, et flukonasooli suukaudne manustamine koos toidu, tsimetidiini, antatsiididega või samaaegselt kiiritusraviga (pärast luuüdi siirdamist) ei mõjusta oluliselt flukonasooli imendumist.

Flukonasooli mõju teistele ravimitele

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

Alfentaniil: Flukonasooli (400 mg) ja intravenoosse alfentaniili (20 µg/kg) koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes alfentaniili AUC₁₀ 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 normaalse ja immuunosupresseeritud hiirtele saadi järgmised tulemused: vähene aditiivne seentevastase toime *C. albicans*'i põhjustatud süsteemse infektsiooni korral, koostoime puudumine *Cryptococcus neoformans*'i põhjustatud intrakraniaalse infektsiooni korral ja kahe ravimi antagonism *A. fumigatus*'e põhjustatud süsteemse infektsiooni korral. Nimetatud uuringutes saadud tulemuste kliiniline tähendus ei ole teada.

Antikoagulandid: Sarnaselt teiste asoolidega on turustamisjärgselt seoses protrombiiniaja pikenedes täheldatud hemorraagiaid (verevalumid, ninaverejooks, seedetrakti verejooks, veri uriinis ja veriroe) patsientidel, kellele manustati flukonasooli koos varfariiniga. Flukonasooli ja varfariini koosmanustamisel pikenes protrombiiniaeg kuni kahekordseks, tõenäoliselt seoses varfariini metabolismi pärssimisega CYP2C9 poolt. Patsientidel, kes saavad samal ajal flukonasooli kumariini tüüpi antikoagulate, tuleb hoolikalt protrombiiniaega jälgida.

Bensodiasepiinid (lühitoimega), nt midasolaam, triasolaam: Midasolaami suukaudse manustamise korral samaaegselt flukonasooliga (eriti kui ka flukonasooli manustatakse suukaudselt) suureneb midasolaami kontsentratsioon ning tugevneb selle psühhotoorne 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 flukonasoolravi 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 täheldatud 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.

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

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

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

Immuunosuppressandid (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 selle annust vähendada.

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

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

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

Losartaan: Flukonasool pärsib koosmanustamisel losartaani metaboliseerimist aktiivseks metaboliidiks (E-31 74), mistõttu võib väheneda losartaani angiotensiin II retseptoreid blokeeriv toime. Samaaegse ravi korral tuleb pidevalt jälgida patsientide vererõhku.

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

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d): Flukonasooli manustamisel koos flurbiprofeeni suurenes flurbiprofeeni C_{\max} 23% ja AUC 81% võrra, võrreldes flurbiprofeeni eraldi manustamisega. Samamoodi suurenesid flukonasooli ja ratseemilise ibuprofeeni (400 mg) koosmanustamisel ibuprofeeni farmakoloogiliselt aktiivse isomeeri [S (+) ibuprofeen] C_{\max} 15% ja AUC 82% võrra, võrreldes ratseemilise ibuprofeeni eraldi manustamisega.

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 AUC₋₂₄ 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, 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 toimel pikenes tervetel vabatahtlikel samaaegselt suukaudselt manustatavate sulfonüüluurea preparaatide (kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid ja tolbutamiid) poolväärtusaeg. Samaaegse manustamise korral soovitatakse sageli vere glükoosisaldust 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. Teofülliooni 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*-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 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 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 järjestikku pärast flukonasooli kasutamist (vt lõik 4.5).

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. Osadel juhtudel võib olla vajalik zidovudiini annuse vähendamine.

Asitromütsiin: 18 tervel vabatahtlikul läbi viidud avatud, randomiseeritud, kolme grupiga ristuvus uuringus hinnati asitromütsiini ühekordse 1200 mg suukaudse annuse mõju flukonasooli 800 mg ühekordse suukaudse 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 etinüülöstradiooli 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 hälbeid (sh brahhütsefaalia, kõrvade düsplaasia, suur eesmine lõge, reieluu kaardumine ja kodarluu-õlavarreluu sünostoos). Seos nende juhtumite ja flukonasoolravi vahel on ebaselge.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust (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, va juhud, 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 Diflucani toimete kohta autojuhtimise või masinatega töötamise 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 masinatega töötamisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Diflucani 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	

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Krambid, paresteesiad, pearinglus, maitsetundlikkuse häired	Treemor
Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus	
Südame häired			<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus	
Maksa ja sapiteede häired	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4)	Kolestaas (vt lõik 4.4), kollatõbi (vt lõik 4.4), bilirubiinisalduse suurenemine (vt lõik 4.4)	Maksapuudulikkus (vt lõik 4.4), hepatotsellulaarne nekroos (vt lõik 4.4), hepatiit (vt lõik 4.4), hepatotsellulaarne kahjustus (vt lõik 4.4)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve (vt lõik 4.4)	Eruptsioon (vt lõik 4.4), urtikaaria (vt lõik 4.4), nahasügelus, suurenenud higistamine	Epidermise toksiline nekrolüüs, (vt lõik 4.4), Stevensi-Johnsoni sündroom (vt lõik 4.4), äge generaliseerunud eksantematoos-pustuloos (vt lõik 4.4), eksfoliatiivne dermatiit, angioödeem, näopiirkonna turse, alopeetsia
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Jõuetus, halb enesetunne, asteenia, palavik	

Lapsed

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

4.9 Üleannustamine

Diflucani 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 umbes 50% võrra.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

ATC-klassifikatsioon

Farmakoterapeutiline grupp: 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- α -lanesterooli demetüleerimise pärssimine, mis on tähtis etapp seeneraku ergosterooli biosünteesis. 14- α -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. Koostoimeuringud antipüriiniga on näidanud, et flukonasooli 50 mg ühekordsed või korduvannused ei mõjuta viimase 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 mikroorganismidesse nagu *Cryptococcus neoformans* ja *Cryptococcus gattii* ning samuti endeemilistesse hallitusseentesse, nagu *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ja *Paracoccidioides brasiliensis*.

FK/FD omaduste suhe

Loomkatsetes leiti korrelatsioon MIK väärtuste ja tõhususe vahel *Candida* spp. põhjustatud eksperimentaalsete mükooside vastu. Kliinilistes uuringutes täheldati peaaegu 1:1 lineaarset suhet AUC ja flukonasooli annuse vahel. On olemas ka otsene, kuid puudulik seos AUC või annuse ja selle vahel kui edukas ravivastus saavutatakse suuõõne kandidiaasi ja vähemal määral kandidateemia ravis. Samamoodi on paranemine vähem tõenäoline infektsioonide puhul, mille on põhjustanud kõrgema flukonasooli 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 konkreetsete 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 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 µg/g ja 7 päeva pärast ravi lõppu oli kontsentratsioon ikka veel 5,8 µg/g. Pärast 150 mg manustamist 1 kord nädalas oli 7 päeva pärast flukonasooli kontsentratsioon naha sarvkihis 23,4 µg/g ja 7 päeva teist annust 7,1 µg/g.

Pärast 4-kuulist ravikuuri flukonasooli annusega 150 mg üks kord nädalas oli flukonasooli kontsentratsioon 4,05 µg/g tervetes ja 1,8 µg/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 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 kreatiini 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 lastel

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

Pärast 2...8 mg/kg flukonasooli manustamist lastele vanuses 9 kuud kuni 15 aastat, leiti AUC 38 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ annuse 1 mg/kg kohta. Keskmine flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 15 kuni 18 tundi ja jaotusruumala umbes 880 ml/kg pärast korduvaid annuseid. Flukonasooli plasma eliminatsiooni pikem poolväärtusaeg, umbes 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 umbes 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 (ulatus 9...36 tundi) ja keskmine sünnikaal oli 0,9 kg (ulatus 0,75 kuni 1,10 kg). Seitse patsienti lõpetasid protokollid; maksimaalselt viis 6 mg/kg intravenoosset flukonasooli infusiooni manustati iga 72 tunni järel. Keskmine poolväärtusaeg (tundides) oli 1. päeval 74 (ulatus 44...185), mis ajaga vähenes kuni keskmiselt 53-ni (ulatus 30...131) 7. päeval ja 47-ni (ulatus 27...68) 13. päeval. Kontsentratsiooniaja kõvera alune pindala ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) oli 271 (ulatus 173...385) 1. päeval ja see suurenes keskmiselt 490-ni (ulatus 292...734) 7. päeval ja vähenes keskmiselt 360-ni (ulatus 167...566) 13. päeval. Jaotusruumala (ml/kg) oli 1183 (ulatus 1070...1470) 1. päeval ja see suurenes ajaga keskmiselt 1184-ni (ulatus 510...2130) 7. päeval ja 1328-ni (ulatus 1040...1680) 13. päeval.

Farmakokineetika eakatel patsientidel

Kahekümne kahel ≥ 65 -aastasel patsiendil viidi ühekordse suukaudse 50 mg flukonasooli annusega läbi farmakokineetiline uuring. Kümme patsienti said kaasvalt ravi diureetikumidega. Suurim plasmakontsentratsioon C_{max} (1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$) saabus 1,3 tundi pärast manustamist. Keskmine AUC oli $76,4 \pm 20,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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 kreatiini 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 maksarakuliste adenoomide esinemissagedus.

Viljakuse ohustamine

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 düstootsiat ja sünnitustegevuse pikenemist. Kõrvalekalded sünnitustegevuses kajastusid surnult sündide väheses sagenemises ja sünnitusjärgse elulemuse languses nende annuste korral. Mõju rottide sünnitustegevusele seletub liigspetsiifilise 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

sahharoos
kolloidne veevaba räni
titaandioksiid (E171)
ksantaankummi
naatriumsitraat
veevaba sidrunhape
naatriumbensoaat
looduslik apelsini maitseaine (sisaldab apelsiniõli ja maltodekstriini).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

Suukaudse suspensiooni pulbri kõlblikkusaeg on 24 kuud.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni kõlblikkusaeg on 28 päeva.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon: hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

Suukaudse suspensiooni pulber 10 mg/ml ja 40 mg/ml (60 ml pudel): hoida temperatuuril kuni 25°C.

Suukaudse suspensiooni pulber 10 mg/ml (175 ml pudel): hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilitamise kohta vt teavet lõigust 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

60 ml või 175 ml suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lastekindel plastikkork või pideva keermega alumiiniumist kork, sisaldab valget kuni valkjat suukaudse suspensiooni pulbrit, millest pärast manustamiskõlblikuks muutmist saab valge kuni valkjast apelsinimaitseline suspensioon.

Diflucan ja sarnased nimetused 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber:

60 ml pudel sisaldab 24,4 g suukaudse suspensiooni pulbrit. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suspensiooni maht 40 ml, millest kasutatav maht on 35 ml.

175 ml pudel sisaldab 67,1 g suukaudse suspensiooni pulbrit. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suspensiooni maht 110 ml, millest kasutatav maht on 100 ml.

Diflucan ja sarnased nimetused 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber:

60 ml pudel sisaldab 24,4 g suukaudse suspensiooni pulbrit. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suspensiooni maht 40 ml, millest kasutatav maht on 35 ml.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

60 ml pudeliga võib kaasas olla ka 5 ml mõõtelusikas ja/või 5 ml gradueeritud süstal, millel on sissesurutav pudeli adapter.

175 ml pudeliga on kaasas mõõtekork.

6.6 Erihoiatused ravimi käsitlemiseks

Juhised manustamiskõlblikuks muutmiseks

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon on valge kuni valkjast apelsinimaitseline suspensioon.

60 ml pudel

1. Koputage pudelit, et pulber selles vabalt liiguks.
2. Lisage väike kogus gaseerimata vett ja loksutage tugevasti. Lisage vett pudelile märgitud tasemeni (see vastab 24 ml vee lisamisele).
3. Loksutage homogeense suspensiooni saamiseks hoolikalt 1...2 minuti jooksul.
4. Kirjutage manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni aegumiskuupäev pudeli etiketile (manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni kõlblikkusaeg on 28 päeva).

175 ml pudel: (kehtib ainult juhul, kui seda teie riigis turustatakse)

1. Koputage pudelit, et pulber selles vabalt liiguks.
2. Mõõtke 66 ml gaseerimata vett ja lisage vesi pudelisse.
3. Loksutage homogeense suspensiooni saamiseks hoolikalt 1...2 minuti jooksul.
4. Kirjutage manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni aegumiskuupäev pudeli etiketile (manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni kõlblikkusaeg on 28 päeva).

Kasutamiskõlblikuks muudetud suspensiooni kasutamise juhend

Loksutage manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni sisaldavat suletud pudelit enne iga kasutamiskorda.

Lastele mõeldud suusüstla kasutamiskõlblikuks muudetud suspensiooni kasutamise juhend: (kehtib ainult juhul, kui seda teie riigis turustatakse)

Loksutage ettevalmistatud suspensiooni hoolikalt.

1. Avage pudel (ohutus kork).
2. Lükake süstla küljes olev adapter pudelikaelast sisse (1, 2 – vt joonis 1).
3. Keerake pudel koos süstlaga tagurpidi ja tõmmake seal välja arsti määratud suspensiooni kogus (joonis 2). Märgistus süstlal tähistab milliliitreid.

Laste puhul ei tohi ületada maksimaalset täiskasvanutel kasutatavat ööpäevast annust (vt lõik

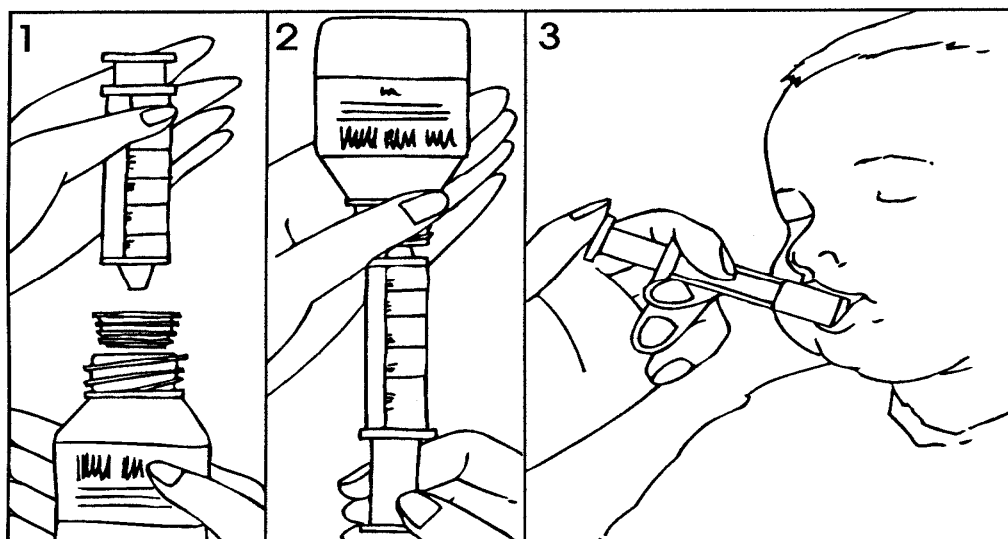
„Annustamine ja manustamisviis“).

4. Eemaldage süstal pudelist.

5. Noorematele lastele võib ravimit süstlast otse suhu manustada. Manustamise ajal peab laps olema püsti asendis. Suunake süstal põse siseküljele; laske suspensiooni süstlast aeglaselt lapsele suhu (joonis 3). Vanemate laste jaoks võib suspensiooni kallata lusika peale ja anda lapsele juua.

6. Loputage süstalt pärast kasutamist.

7. Sulgege pudel ohutuskorgiga; adapter jääb pudeli kaelale.



Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Kogu ülejäänud suspensioon tuleb 28 päeva pärast manustamiskõlblikuks muutmist ära visata.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBRID

[täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[täidetakse riiklikult]

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav {Liikmesriik/Amet} kodulehel [täidetakse riiklikult].

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I) 2 mg/ml infusioonilahus

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 25 ml infusioonilahust sisaldab 50 mg flukonasooli.

Iga 50 ml infusioonilahust sisaldab 100 mg flukonasooli.

Iga 100 ml infusioonilahust sisaldab 200 mg flukonasooli.

Iga 200 ml infusioonilahust sisaldab 400 mg flukonasooli.

Iga milliliiter sisaldab 2 mg flukonasooli.

Abiaine: Iga milliliiter sisaldab ka 9 mg naatriumkloriidi (vastab 0,154 mmol naatriumile).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge värvitu vedelik nähtavate osakesteta.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Diflucan on näidustatud täiskasvanutele järgmistel juhtudel:

- Krüptokokkmeningiit (vt lõik 4.4)
- Koktsidioidmükoos (vt lõik 4.4) Invasiivne kandidiaas
- Limaskestade kandidiaas, sh orofarüngaalne ja ösofageaalne kandidiaas, kandiduuria ja krooniline mukokutaanne kandidiaas
- Krooniline suuõõne atroofiline kandidiaas (hambaproteesidest põhjustatud suuhaavandid) juhul, kui ei piisa hambahügieenist ja lokaalsest ravist

Diflucan on näidustatud täiskasvanutel järgmiseks profülaktikaks:

- Krüptokokkmeningiidi taastekke retsidiiv patsientidel, kellel on kõrge risk taastekkeks
- Orofarüngaalse või ösofageaalse kandidiaasi retsidiiv patsientidel, kes on nakatunud HI-viirusega ja kellel on kõrge risk taastekkeks
- 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 vastsündinutele, imikutele, väikelastele, lastele ja noorukitele vanuses 0...17 aastat:

Diflucani kasutatakse limaskestade kandidiaasi (orofarüingealsed, ösofageaalsed), invasiivse kandidiaasi ja krüptokokkmeningiidi raviks ning kandidiaaside profülaktikaks immuunosupresseeritud patsientidel. Diflucani 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 tuleb järgida ametlikke 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 retsidiveerumist.

Täiskasvanud

<u>Näidustused</u>		<u>Annustamine</u>	<u>Ravi kestus</u>
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
Koktsidoidmükoos		200...400 mg	11...24 kuud või kauem, sõltuvalt patsiendist. Mõnede infektsioonide puhul võib kaaluda 800 mg ööpäevase annuse kasutamist, eriti ajukelmega seotud 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 kandideemia omaste nähtude ja sümptomite taandumist.

Näidustused		Annustamine	Ravi kestus
Limaskestade kandidiaasi ravi	- Orofarüingeaalne kandidiaas	Algannus: 200...400 mg esimesel päeval Järgnev annus: 100...200 mg ööpäevas	7...21 päeva (kuni orofarüingeaalne kandidiaas on taandunud). Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	- Ösofageaalne kandidiaas	Algannus: 200...400 mg esimesel päeval Järgnev annus: 100...200 mg ööpäevas	14...30 päeva (kuni ösofageaalne kandidiaas on taandunud). Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	- Kandiduuria	200...400 mg ööpäevas	7...21 päeva. Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	- Krooniline atroofiline kandidiaas	50 mg ööpäevas	14 päeva
	- Krooniline mukokutaanne kandidiaas	50...100 mg ööpäevas	Kuni 28 päeva. Pikemad perioodid sõltuvalt nii infektsiooni raskusastmest kui ka kaasuvast immuunsüsteemi häirest 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.
Kandidiaaside profülaktika pikaajalise neutropeeniaga patsientidel		200...400 mg	Manustamist tuleb alustada mitu päeva enne oodatava neutropeenia teket ja jätkata veel 7 päeva pärast neutropeenia taandumist, kui neutrofiilide arv on tõusnud üle 1000 raku mm ³ kohta.

Eri patsientide rühmad

Eakad

Annust tuleb kohandada sõltuvalt neerufunktsioonist (vt Neerukahjustus).

Neerukahjustus

Diflucan eritub muutumatul kujulpeamiselt 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 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. 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 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, kel on kõrge risk taastekkeks	Annus: 6 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
- Kandidiaaside profülaktika immuunsüsteemi häiretega patsientidel	Annus: 3...12 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt indutseeritud neutropeenia ulatusest ja kestusest (vt Annustamine täiskasvanutel)

Noorukid (12...17-aastased)

Kehakaalu ja puberteedi arengu alusel peab ravimit väljakirjutav 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 vastavad lastel kasutatavad annused 3, 6 ja 12 mg/kg täiskasvanutel annustele 100, 200 ja 400 mg.

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 mg/kg annus 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 mg/kg annus nagu imikutele, väikelastele ja lastele.	Ületada ei tohi maksimaalset annust 12 mg/kg iga 48 tunni järel.

Manustamisviis

Diflucani võib manustada kas suukaudselt või veenisisesel infusiooni abil, manustamisviis sõltub patsiendi kliinilisest seisundist. Üleminekul intravenoosselt manustamiselt suukaudsele manustamisele või vastupidi ei ole vajadust ööpäevast annust muuta.

Veenisisesel infusiooni ei tohi manustada kiiremini kui 10 ml minutis. Diflucani väljastatakse lahustatuna 0,9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahuses, kus iga 200 mg (100 ml pudel) sisaldab 15 mmol Na⁺ ja Cl⁻. Et Diflucan on lahjendatud soolalahuse kujul, siis patsientide puhul, kellel tuleb piirata naatriumi ja vedeliku tarbimist, peab hoolikalt arvestama infundeeritava vedeliku kogust.

Juhendeid toote kasutamise kohta vt lõik 6.6..

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste asoolide või ravimi ükskõik millise abiaine (vt lõik 6.1) suhtes.

Koostoimeuuringute põhjal on 400 mg või suuremate korduvate Diflucani ööpäevaste annuste manustamine 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 Hoiatused 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

Raske on anda annustamise soovitusi muudes piirkondades tekkinud krüptokokoosi raviks (nt kopsu ja naha), kuna flukonasooli toime kohta siin on piiratud andmed.

Sügavad endeemilised mükoosid

Raske on anda annustamise soovitusi muude endeemiliste mükooside vormide kohta, nagu parakoktsidioidmükoos, lümfokutaanse sporotrihhoos ja histoplasmoos, kuna flukonasooli toime kohta siin on piiratud andmed.

Neerud

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

Maks ja sapiteed

Diflucani manustamisel maksafunktsiooni häiretega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Diflucani 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 või kollatõbi). Flukonasoolravi tuleb otsekohe katkestada ning patsient peaks konsulteerima oma arstiga.

Kardiovaskulaarne süsteem

Mõningaid asoole, sealhulgas ka flukonasooli, on seostatud QT-intervalli pikenedamisega elektrokardiogrammis. Diflucani turustamisjärgsetes ohutusuuringutes on väga harvadel juhtudel täheldatud QT-intervalli pikenedamist ja *torsade de pointes*'i. Kõikidel neist juhtudest oli tegemist raskelt haigete patsientidega, kellel mitu kaasuvat riskitegurit nagu strukturealne südamehaigus, elektrolüütide tasakaalu häired ja samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võisid südamerütmihäirete tekkele kaasa aidata.

Eelpool nimetatud 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 soovitatav (vt lõik 4.5).

Dermatoloogilised reaktsioonid

Harva on patsientidel flukonasoolravi ajal arenenud eksfoliatiivsed nahareaktsioonid nagu näiteks Stevens-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

Harvadel juhtudel on esinenud anafülaksiat (vt lõik 4.3).

Tsütokroom P450

Flukonasool on tugevatoimeline CYP2C9 inhibiitor ja mööduka tugevusega CYP3A4 inhibiitor. Flukonasool on ka CYP2C19 inhibiitor. Jälgida tuleb Diflucani saavaid patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise aknaga ravimitega, mis metaboliseeruvad ensüümide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 abil (vt lõik 4.5).

Terfenadiin

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

Abiained

Ravim sisaldab ühe milliliitri kohta 0,154 mmol naatriumi. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

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 südamegevuse häireid, 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 pikenedele, mille uurimiseks viidi läbi koostoimeuuringud. Uuringus, milles manustati flukonasooli 200 mg ööpäevas korduvannustena, ei ilmnenud QTc-intervalli pikened. Teises uuringus, milles manustati 400 ja 800 mg flukonasooli annuseid ööpäevas, näitas, et flukonasool, manustatuna annuses 400 mg või rohkem ööpäevas, tõstab koosmanustamise korral tunduvalt terfenadiini taset plasmas. Flukonasooli kasutamine annustes 400 mg või rohkem samaaegselt terfenadiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Flukonasooli 400 mg-st väiksemate annuste ööpäevasel 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 pikened ja harvadel juhtudel kutsuda esile *torsades 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 pikened ja harvadel juhtudel kutsuda esile *torsades 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 pikened ja harvadel juhtudel *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 pikened, *torsades 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 suurened kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli pikened, *torsades de pointes*) ja selle tagajärjel tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Seda kombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.4).

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

Teiste ravimite mõju flukonasoolile

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

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

Flukonasooli mõju teistele ravimitele

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

Alfentaniil: Flukonasooli (400 mg) ja intravenoosse alfentaniili (20 µg/kg) koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes alfentaniili AUC₁₀ 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 normaalse ja immuunosupresseeritud hiirtele saadi järgmised tulemused: vähene aditiivne seentevastase toime *C. albicans*'i põhjustatud süsteemse infektsiooni korral, koostoime puudumine *Cryptococcus neoformans*'i põhjustatud intrakraniaalse infektsiooni korral ja kahe ravimi antagonism *A. fumigatus*'e põhjustatud süsteemse infektsiooni korral. Nimetatud uuringutes saadud tulemuste kliiniline tähendus ei ole teada.

Antikoagulandid: Sarnaselt teiste asoolidega on turustamisjärgselt seoses protrombiiniaja pikenedamisega täheldatud hemorraagiaid (verevalumid, ninaverejooks, seedetrakti verejooks, veri uriinis ja veriroe) patsientidel, kellele manustati flukonasooli koos varfariiniga. Flukonasooli ja varfariini koosmanustamisel pikenes protrombiiniaeg kuni kahekordseks, tõenäoliselt seoses varfariini metabolismi pärssimisega CYP2C9 poolt. Patsientidel, kes saavad samal ajal flukonasooli kumariini tüüpi antikoagulante, tuleb hoolikalt protrombiiniaega jälgida.

Bensodiasepiinid (lühitoimega), nt midasolaam, triasolaam: Midasolaami suukaudse manustamise korral samaaegselt flukonasooliga (eriti kui ka flukonasooli manustatakse suukaudselt) suureneb midasolaami kontsentratsioon ning tugevneb selle psühhomotoorne toime. 200 mg flukonasooli ja 7,5 mg midasolaami suukaudne koosmanustamine suurendas midasolaami AUC-d 3,7-kordselt ja poolväärtusajaga 2,2-kordselt. Flukonasooli (200 mg ööpäevas) ja triasolaami (0,25 mg) suukaudsel koosmanustamisel suurenes triasolaami AUC 4,4-kordselt ja poolväärtusajaga 2,3-kordselt. Triasolaami potentseeritud ja prolungeeritud toimet täheldati ravis koos flukonasooliga. Kui flukonasoolravi saav patsient vajab samaaegselt ravi ka mõne bensodiasepiiniga, tuleb patsienti hoolikalt jälgida 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 täheldatud karbamasepiini kontsentratsioonist plasmakoostoime 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 soovitatatakse 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 (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 kreatiniini kinaasi plasmasisaldust. Kreatiniini kinaasi plasmasisalduse olulise suurenemise või müopaatia/rabdomüolüüsi diagnoosimise või kahtluse korral tuleb ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega lõpetada.

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 selle annust vähendada.

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

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

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

Losartaan: Flukonasool pärsib koosmanustamisel losartaani metaboliseerimist aktiivseks metaboliidiks (E-31 74), mistõttu võib väheneda losartaani angiotensiin II retseptoreid blokeeriv toime. Samaaegse ravi korral tuleb pidevalt jälgida patsientide vererõhku.

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

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d): Flukonasooli manustamisel koos flurbiprofeeniga suurenes flurbiprofeeni C_{\max} 23% ja AUC 81% võrra, võrreldes flurbiprofeeni eraldi manustamisega. Samamoodi suurenesid flukonasooli ja ratseemilise ibuprofeeni (400 mg) koosmanustamisel ibuprofeeni farmakoloogiliselt aktiivse isomeeri [S (+) ibuprofeen] C_{\max} 15% ja AUC 82% võrra, võrreldes ratseemilise ibuprofeeni eraldi manustamisega.

Ehkki vastavaid koostoimeuringuid 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 AUC₋₂₄ 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 korraga manustatud flukonasooli ja rifabutiini, on täheldatud uveiiti. Samaaegse ravi puhul flukonasooli ja rifabutiiniga tuleb arvestada rifabutiini toksilisuse sümptomite tekkevõimalusega.

Sakvinaaviir: Flukonasool pärsib CYP3A4 ja P-glükoproteiini inhibeerimise teel sakvinaaviiri metabolismi maksas ja suurendab seetõttu sakvinaaviiri AUC-d ligikaudu 50% võrra, C_{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 toimel pikenes tervetel vabatahtlikel samaaegselt suukaudselt manustatavate sulfonüüluurea preparaatide (kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid ja tolbutamiid) poolväärtusaeg. Samaaegse manustamise korral soovitatakse sageli vere glükoosisaldust jälgida ja sulfonüüluurea preparaatide annuseid vastavalt vähendada.

Teofülliin: Platseebokontrollitud kliinilises koostoimeuringus põhjustas flukonasooli manustamine annuses 200 mg 14 päeva jooksul teofülliinil keskmise plasmakliirensi languse 18% võrra. Patsiente, kes saavad ravi teofülliinil suurte annustega või kellel on mõnel muul põhjusel oht teofülliinil toksilisuse tekkeks, tuleb samaaegse ravi korral flukonasooliga hoolikalt jälgida teofülliinil toksilisuse nähtude suhtes. Teofülliinil toksilisuse nähtude tekkel tuleb raviskeemi muuta.

Vinka alkaloidid: Ehkki vastavaid koostoimeuringuid 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*-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 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 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 järjestikku pärast flukonasooli kasutamist (vt lõik 4.5).

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. Osadel juhtudel võib olla vajalik zidovudiini annuse vähendamine.

Asitromütsiin: 18 tervel vabatahtlikul läbi viidud avatud, randomiseeritud, kolme grupiga ristuvast uuringus hinnati asitromütsiini ühekordse 1200 mg suukaudse annuse mõju flukonasooli 800 mg ühekordse suukaudse 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

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 koktsiidoidmükoosi 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 reproduktiivset toksilisust (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, va juhud, 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 mõjustanud isaste ega emaste rottide viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Diflucani toimete kohta autojuhtimise või masinatega töötamise 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 masinatega töötamisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Diflucani 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, paresteesiad, pearinglus, maitsetundlikkuse häired	Treemor
Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus	
Südame häired			<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), QT-intervalli pikenemine (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhukinnisus, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus	
Maksa ja sapiteede häired	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4), vere leeliselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine (vt lõik 4.4)	Kolestaas (vt lõik 4.4), kollatõbi (vt lõik 4.4), bilirubiinisalduse suurenemine (vt lõik 4.4)	Maksapuudulikkus (vt lõik 4.4), hepatotsellulaarne nekroos (vt lõik 4.4), hepatiit (vt lõik 4.4), hepatotsellulaarne kahjustus (vt lõik 4.4)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve (vt lõik 4.4)	Eruptsioon (vt lõik 4.4), urtikaaria (vt lõik 4.4), nahasügelus, suurenenud higistamine	Epidermise toksiline nekrolüüs, (vt lõik 4.4), Stevensi-Johnsoni sündroom (vt lõik 4.4), äge generaliseerunud eksantematoos-pustuloos (vt lõik 4.4), eksfoliativne dermatiit, angioödem, näopiirkonna turse, alopeetsia

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Jõuetus, halb enesetunne, astenia, palavik	

Lapsed

Pediaatriliste kliiniliste uuringute käigus leitud kõrvaltoimete ja laboratoorsete hälvete muster ning esinemissagedus on võrreldav täiskasvanute omaga.

4.9 Üleannustamine

Diflucani 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 umbes 50% võrra.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

ATC-klassifikatsioon

Farmakoterapeutiline grupp: 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- α -lanesterooli demetüleerimise pärssimine, mis on tähtis etapp seeneraku ergosterooli biosünteesis. 14- α -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 märkimisväärset 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 viimase 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 sellistesse mikroorganismidesse nagu *Cryptococcus neoformans* ja *Cr. gattii* ning samuti endeemilistesse hallitusseentesse, nagu *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ja *Paracoccidioides brasiliensis*.

FK/FD omaduste suhe

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

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub flukonasool hästi ja plasmasisaldus (ning süsteemne bioaadavus) on rohkem kui 90% sisaldusest, mis saavutatakse intravenoossel 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 µg/g ja 7 päeva pärast ravi lõppu oli kontsentratsioon ikka veel 5,8 µg/g. Pärast 150 mg manustamist 1 kord nädalas oli 7 päeva pärast flukonasooli kontsentratsioon naha sarvkihis 23,4 µg/g ja 7 päeva teist annust 7,1 µg/g.

Pärast 4-kuulist ravikuuri flukonasooli annusega 150 mg üks kord nädalas oli flukonasooli kontsentratsioon 4,05 µg/g tervetes ja 1,8 µg/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 kreatiini 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 lastel

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

Pärast 2...8 mg/kg flukonasooli manustamist lastele vanuses 9 kuud kuni 15 aastat, leiti AUC 38 µg.h/ml annuse 1 mg/kg kohta. Keskmise flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 15 kuni 18 tundi ja jaotusruumala umbes 880 ml/kg pärast korduvaid annuseid. Flukonasooli plasma eliminatsiooni pikem poolväärtusaeg, umbes 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 umbes 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 (ulatus 9...36 tundi) ja keskmine sünnikaal oli 0,9 kg (ulatus 0,75 kuni 1,10 kg). Seitse patsienti lõpetasid protokollid; maksimaalselt viis 6 mg/kg intravenoosset flukonasooli infusiooni manustati iga 72 tunni järel. Keskmise poolväärtusaeg (tundides) oli 1. päeval 74 (ulatus 44...185), mis ajaga vähenes kuni keskmiselt 53-ni (ulatus 30...131) 7. päeval ja 47-ni

(ulatus 27...68) 13. päeval. Kontsentratsiooniaja kõvera alune pindala ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) oli 271 (ulatus 173...385) 1. päeval ja see suurenes keskmiselt 490-ni (ulatus 292...734) 7. päeval ja vähenes keskmiselt 360-ni (ulatus 167...566) 13. päeval. Jaotusruumala (ml/kg) oli 1183 (ulatus 1070...1470) 1. päeval ja see suurenes ajaga keskmiselt 1184-ni (ulatus 510...2130) 7. päeval ja 1328-ni (ulatus 1040...1680) 13. päeval.

Farmakokineetika eakatel patsientidel

Kahekümne kahel ≥ 65 -aastasel patsiendil viidi ühekordse suukaudse 50 mg flukonasooli annusega läbi farmakokineetiline uuring. Kümme patsienti said kaasvalt ravi diureetikumidega. Suurim plasmakontsentratsioon C_{max} ($1,54 \mu\text{g}/\text{ml}$) saabus 1,3 tundi pärast manustamist. Keskmine AUC oli $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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 kreatiini kliirens ($74 \text{ ml}/\text{min}$), muutumatul kujul uriiniga eritatud ravimi osakaal ($0...24$ tundi, 22%) ja flukonasooli hinnanguline renaalne kliirens ($0,124 \text{ ml}/\text{min}/\text{kg}$) 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 ilmnunud kantserogeenset toimet ei hiirtel ega rottidel, kellele manustati 24 kuu vältel suukaudseid annuseid 2,5; 5 või 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ööpäevas}$ (ligikaudu 2...7-kordne soovituslik annus inimesel). Isastel rottidel, kes said annuseid 5 ja 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ööpäevas}$, tõusis maksarakuliste adenoomide esinemissagedus.

Viljakuse ohustamine

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 düstootsiat ja sünnitustegevuse pikenemist. Kõrvalekalded sünnitustegevuses kajastusid surnult sündide väheses sagenemises ja sünnitusjärgse elulemuse languses nende annuste korral. Mõju rottide sünnitustegevusele seletub liigispetsiifilise omadusega, mis seisneb östrogeenide taseme languses flukonasooli kõrgete annuste toimet. Sellist hormoonide tasakaalu muutust ei ole täheldatud flukonasooliga ravitud naistel (vt lõik 5.1).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid

Süstevesi

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Klaasviaalid: 5 aastat.

Plastifitseeritud PVC kotid: 18 kuud.

Avatud pakendisse jäänud kasutamata infusioonilahus tuleb ära visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Klaasviaalid: mitte lasta külmuda.

Plastifitseeritud PVC kotid: Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

Mikrobioloogilisest aspektist tuleks lahustatud ravim kohe ära kasutada. Kui siiski ravimit kohe ei kasutata, on säilitamisajad ja -tingimused kasutaja vastutada ning ei ületa üldjuhul 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist läbipaistev infusiooniviaal, mis on õhukindlalt suletud kummikorgi ja alumiiniumist kattega.

Plastifitseeritud PVC kott.

Pakendi suurused: 30, 50, 100 või 250 ml klaasviaalid.

I, 5, 10 või 20 plastifitseeritud PVC kotti (100 või 200 ml).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi käsitlemiseks

Flukonasooli intravenooset infusioonilahust võib lahjendada järgmiste lahustega:

- a) 5% ja 20% glükoosilahus
- b) Ringeri lahus
- c) Hartmanni lahus
- d) Kaaliumkloriidi glükoosilahus
- e) 4,2% ja 5% naatriumbikarbonaadilahus
- f) 3,5% Aminosyn
- g) 0,9 mg/ml naatriumkloriidilahus (0,9%)
- h) Dialaflex (6,36% peritoneaaldialüüsi lahus)

Flukonasooli tohib infundeerida läbi olemasoleva veeniühenduse koos eelpool nimetatud vedelikega. Ehkki ei ole täheldatud mingit spetsiifilist sobimatust, ei soovitata flukonasooli segada ühegi teise ravimiga enne infusiooni.

Infusioonilahus on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahus tuleb valmistada aseptilistes tingimustes. Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt uurida nähtavate osakeste või värvimuutuse suhtes. Lahust tohib kasutada vaid juhul, kui see on selge ja ilma nähtavate osakesteta.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBRID

[täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[täidetakse riiklikult]

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav {Liikmesriik/Amet} kodulehel [täidetakse riiklikult].

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP (kapslid)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 150 mg kõvakapslid
[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Flukonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 150 mg flukonasooli.

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 kõvakapsel.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 150 mg
[täidetakse riiklikult]

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID (kapslid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 150 mg kõvakapsel
[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Flukonasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP (kapslid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 50 mg kõvakapslid
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 100 mg kõvakapslid
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 150 mg kõvakapslid
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 200 mg kõvakapslid
[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Flukonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 50 mg flukonasooli
Iga kõvakapsel sisaldab 100 mg flukonasooli
Iga kõvakapsel sisaldab 150 mg flukonasooli
Iga kõvakapsel sisaldab 200 mg flukonasooli

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

[täidetakse riiklikult]

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 50 mg

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 100 mg

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 150 mg

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 200 mg

[täidetakse riiklikult]

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID (kapslid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 50 mg kõvakapslid
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 100 mg kõvakapslid
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 150 mg kõvakapslid
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 200 mg kõvakapslid
[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Flukonasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄLISPAKENDIL

PAPPKARP (5 mg/ml suukaudne lahus)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 5 mg/ml suukaudne lahus.
[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Flukonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 5 mg flukonasooli.

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab ka sahharoosi ja glütserooli.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus.
1 pudel - 150 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast avamist võib Diflucani kasutada maksimaalselt 30 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 5 mg/ml
[täidetakse riiklikult]

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT (5 mg/ml suukaudne lahus)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 5 mg/ml suukaudne lahus.
[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Flukonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 5 mg flukonasooli.

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab sahharoosi ja glütserooli.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus.
1 pudel - 150 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:
Pärast avamist võib Diflucani kasutada maksimaalselt 30 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP (10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber – 60 ml ja 175 ml pudelid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber.
[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Flukonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni sisaldab 10 mg flukonasooli.

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab sahharoosi.

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber.

1 pudel - 35 ml suspensiooni pärast manustamiskõlblikuks muutmist

1 pudel - 100 ml suspensiooni pärast manustamiskõlblikuks muutmist

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kogu ülejäänud suspensioon tuleb 28 päeva pärast manustamiskõlblikuks muutmist ära visata.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Suukaudse suspensiooni pulber (60 ml pudel): hoida temperatuuril kuni 25°C.
Suukaudse suspensiooni pulber (175 ml pudel): hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida pudel tihedalt suletuna.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon: hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHE**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 10 mg/ml
[täidetakse riiklikult]

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT (10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber – 60 ml ja 175 ml pudelid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I) 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber.
[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Flukonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml manustamiskõblikuks muudetud suspensiooni sisaldab 10 mg flukonasooli.

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab sahharoosi.

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber.

1 pudel - 35 ml suspensiooni pärast manustamiskõblikuks muutmist

1 pudel - 100 ml suspensiooni pärast manustamiskõblikuks muutmist

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudseks kasutamiseks pärast manustamiskõblikuks muutmist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõblik kuni:

Kogu ülejäänud suspensioon tuleb 28 päeva pärast manustamiskõblikuks muutmist ära visata.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Suukaudse suspensiooni pulber (60 ml pudel): hoida temperatuuril kuni 25°C.
Suukaudse suspensiooni pulber (175 ml pudel): hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida pudel tihedalt suletuna.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon: hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHE**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP (40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber – 60 ml pudel)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I) 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber.
[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Flukonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni sisaldab 40 mg flukonasooli.

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab sahharoosi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber.
1 pudel - 35 ml suspensiooni pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:
Kogu ülejäänud suspensioon tuleb 28 päeva pärast manustamiskõlblikuks muutmist ära visata.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Suukaudse suspensiooni pulber: hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon: hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 40 mg/ml

[täidetakse riiklikult]

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT (40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber – 60 ml pudel)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I) 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber.
[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Flukonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni sisaldab 40 mg flukonasooli.

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab sahharoosi.
Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber.
1 pudel - 35 ml suspensiooni pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:
Kogu ülejäänud suspensioon tuleb 28 päeva pärast manustamiskõlblikuks muutmist ära visata.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Suukaudse suspensiooni pulber: hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon: hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE PAPPKARP (i.v. 30, 50, 100 või 250 ml klaasviaalid, 100 ja 200 ml PVC kotid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 2 mg/ml infusioonilahus
[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Flukonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga milliliiter sisaldab 2 mg flukonasooli.

Iga 25 ml infusioonilahust sisaldab 50 mg flukonasooli
Iga 50 ml infusioonilahust sisaldab 100 mg flukonasooli
Iga 100 ml infusioonilahust sisaldab 200 mg flukonasooli
Iga 200 ml infusioonilahust sisaldab 400 mg flukonasooli

3. ABIAINETE LOETELU

Abiained: naatriumkloriid, süstevesi ja naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal – 25 ml lahust
1 viaal – 50 ml lahust
1 viaal – 100 ml lahust
1 viaal – 200 ml lahust
5, 10, 20 PVC kotti – 100 ml lahust
5, 10, 20 PVC kotti – 200 ml lahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Klaasviaalid: mitte lasta külmuda.

PVC kotid: hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VAHETU SISEPAKEND (i.v. 50, 100 või 250 ml klaasviaalid, 100 ja 200 ml PVC kotid)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 2 mg/ml infusioonilahus
[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Flukonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga milliliiter sisaldab 2 mg flukonasooli.

Iga 50 ml infusioonilahust sisaldab 100 mg flukonasooli
Iga 100 ml infusioonilahust sisaldab 200 mg flukonasooli
Iga 200 ml infusioonilahust sisaldab 400 mg flukonasooli

3. ABIAINETE LOETELU

Abiained: naatriumkloriid, süstevesi ja naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal – 50 ml lahust
1 viaal – 100 ml lahust
1 viaal – 200 ml lahust
1 PVC kott – 100 ml lahust
1 PVC kott – 200 ml lahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Klaasviaalid: mitte lasta külmuda.

PVC kotid: hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VAHETU SISEPAKEND (i.v. 30 ml klaasviaal)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 2 mg/ml infusioonilahus
[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Flukonasool

Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

25 ml lahus

6. MUU

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I) 150 mg kapslid

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]
flukonasool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Diflucan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Diflucani võtmist
3. Kuidas Diflucani võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Diflucani säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON DIFLUCAN JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Diflucan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse seenevastasteks ravimiteks. Toimeaine on flukonasool.

Diflucani kasutatakse täiskasvanutel seente poolt põhjustatud nakkuste (infektsioonide) raviks. Kõige sagedamini seennakkusi põhjustavat pärmseent kutsutakse *Candida*'ks.

Teie arst võib teile seda ravimit määrata suguelundite seennakkuse (tupe või peenise nakkuse) raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE DIFLUCANI VÕTMIST

Ärge võtke Diflucani

- kui te olete allergiline (ülitundlik) flukonasooli või teiste ravimite suhtes, mida te olete seennakkuste raviks kasutanud, või Diflucani mõne teise koostisosa suhtes. Sümptomite hulka võivad kuuluda sügelemine, nahapunetus või hingamisraskused
- kui te kasutate astemisooli, terfenadiini (antihistamiinsed ravimid allergia raviks)
- kui te kasutate tsisapriidi (kasutatakse seedeprobleemide raviks)
- kui te kasutate pimosiidi (kasutatakse vaimsete häirete raviks)
- kui te kasutate kinidiini (kasutatakse südame rütmihäirete raviks)
- kui te kasutate erütromütsiini (antibiootikum infektsioonide raviks).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Diflucan

Rääkige oma arstile:

- kui te põete maksa- või neeruhaigusi
- kui te põete südamehaigusi, sh südame rütmihäired
- kui teil on veres ebaharilik kaaliumi-, kaltsiumi- või magneesiumisisalduskui teil tekivad nahareaktsioonid (sügelus, nahapunetus või hingamisraskused).

Lapsed

Kuigi see ravim on mõeldud täiskasvanutele, võib seda manustada ka noorukitele (vanuses 12...17 aastat), kui ravi on hädavajalik ja sobivaid alternatiive ei ole, ning ravimit tuleb manustada samamoodi nagu täiskasvanutele.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige **koheselt** oma arsti, kui te kasutate astemisooli, terfenadiini (antihistamiinsed ravimid allergia raviks) või tsisapriidi (kasutatakse seedeprobleemide raviks) või primosiidi (kasutatakse vaimsete häirete raviks) või kinidiini (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) või erütromütsiini (antibiootikum infektsioonide raviks), kuna neid ei tohiks võtta koos Diflucaniga (vt lõik **Ärge võtke Diflucani**).

On olemas mõningaid ravimeid, millel võib esineda koostoimeid Diflucaniga.

Palun informeerige oma arsti, kui kasutate ükskõik millist järgnevatest ravimitest:

- rifampitsiin või rifabutiin (antibiootikumid infektsioonide raviks)
- alfentaniil, fentanüül (kasutatakse anesteegas)
- amitriptüliin, nortriptüliin (kasutatakse antidepressantidena)
- amfoteritsiin B, vorikonasool (seentevastane ravim)
- trombiide tekke vältimiseks verd vedeldavad ravimid (varfariin või sarnased ravimid)
- bensodiasepiinid (midasolaam, triasolaam või sarnased ravimid), mida kasutatakse unetuse ja ärevuse puhul
- karbamasepiin, fenütoiin (kasutatakse krampide ravis)
- nifedipiin, isradipiin, amlodipiin, felodipiin ja losartaan (hüpertoonia e kõrgvererõhutõve raviks)
- tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus või takroliimus (siiratud koe või elundi äratõukereaktsiooni pärssimiseks)
- tsüklofosfamiid, vinka-alkaloidid (vinkristiin, vinblastiin või sarnased ravimid), mida kasutatakse kasvaja raviks
- halofantriin (kasutatakse malaaria raviks)
- statiinid (atorvastatiin, simvastatiin, fluvastatiin või sarnased ravimid), mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse vähendamiseks
- metadoon (kasutatakse valu vaigistamiseks)
- tselekoksiib, flurbiprofeen, naprokseen, ibuprofeen, lornoksikaam, meloksikaam, diklofenak (mittesteroidsed põletikuvastased ained, MSPVA)
- suukaudsed rasestumisvastased preparaadid
- prednisoon (steroid)
- zidovudiin (tuntud ka kui AZT); saknaviir (kasutatakse HIV-nakkusega patsientidel)
- suhkurtõve puhul kasutatavad ravimid, nagu kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid või tolbutamiid
- teofülliin (astma kontrolli all hoidmiseks kasutatav ravim)
- vitamiin A (toidulisand).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Diflucani võtmine koos toidu ja joogiga

Te võite oma ravimit võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Informeerige oma arsti, kui te olete rase, planeerite rasedust või toidate last rinnaga. Kui te olete rase või toidate last rinnaga, ei tohi te Diflucani võtta, välja arvatud juhul, kui teie arst pole seda teile määranud.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Autojuhtimise ja masinatega töötamise puhul tuleb arvestada, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida peapööritus või krambihood.

Oluline teave mõningate Diflucani koostisainete suhtes

See ravim sisaldab väikeses koguses laktoosi (piimasuhkur). Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. KUIDAS DIFLUCANI VÕTTA

Võtke oma ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Neelake kapsel alla tervena koos klaasitäie veega.

Täiskasvanud

Ühekordne annus 150 mg.

Arstid määravad mõnikord nendest erineva annuse. Alati võtke ravimit täpselt nii nagu arst on teid juhendanud. Kui te ei ole milleski kindel, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Eakad

Kasutada tuleb tavapärast täiskasvanute annust.

Neeruprobleemidega patsiendid

Kasutada tuleb tavapärast täiskasvanute annust.

Kui kiirelt ravim toimima hakkab?

Tupe seennakkus

Teie seisund hakkab paranema mõne päeva jooksul, mõnedel naistel avaldub paranemine ühe päeva jooksul.

Kui teie seisund paari päeva jooksul ei parane, peate te uuesti oma arsti poole pöörduma.

Peenise seennakkus

Teie seisund hakkab paranema mõne päeva jooksul, kuid selleks võib kuluda ka kuni nädal.

Kui teie seisund ühe nädala jooksul ei parane, peate te uuesti oma arsti poole pöörduma.

Kui te võtate Diflucani rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju kapsleid, võib teil tekkida halb enesetunne. Pöörduge kohe oma arsti poole või lähima haigla vastuvõtuosakonda. Võimaliku üleannustamise sümptomite hulka võivad kuuluda tegelikkuses mitteeksisteerivate asjade kuulmine, nägemine ja tundmine ning neile mõtlemine (hallutsinatsioonid ja paranoiline käitumine). Ravi on sümptomaatiline (vajaduse korral võib kasutada toetavat ravi ja maoloputust).

Kui te unustate Diflucani võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui te unustasite annuse võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Kui järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu saabunud, jätke vahelejäänud annus võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Diflucan põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõnedel inimestel võivad tekkida **allergilised reaktsioonid**, kuid tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kui teil esineb ükskõik milline järgnevatest sümptomitest, **rääkige sellest kohe oma arstile:**

- äkki ilmnev vilistav hingamine, hingamisraskused või pigistustunne rinnus
- silmalaugude, nää või huulte tursed
- sügelemine üle kogu keha, nahapunetus või sügelevad punased täpid
- nahalööve
- rasked nahareaktsioonid, nagu lööve, mis põhjustab ville (see võib tekkida ka suus või keelel).

Diflucan võib kahjustada teie maksa. Sümptomid, mis viitavad maksaprobleemidela, võivad olla:

- väsimus
- söögiisu puudumine
- oksendamine
- naha või silmavalgete tõmbumine kollakaks (kollatõbi).

Kui mõni neist sümptomitest ilmneb, lõpetage Diflucani võtmine ja **informeerige koheselt oma arsti.**

Teised kõrvaltoimed:

Lisaks, kui ükskõik milline järgnevatest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 100-st, on toodud allpool:

- peavalu
- ebamugavustunne maos, kõhulahtisus, halb enesetunne, oksendamine
- maksatalitlust peegeldavate näitude suurenemine vereanalüüsides
- lööve.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 1000-st, on toodud allpool:

- punaste vereliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks või põhjustada nõrkust või hingeldust
- söögiisu vähenemine
- unetus, unisus
- krambihood, pearinglus, pöörlemise, surina, torkimise või tuimuse tunne, maitsetundlikkuse muutused
- kõhukinnisus, seedehäired, kõhupuhitus, suukuivus
- lihasvalu
- maksakahjustus ja naha ning silmade kollakaks tõmbumine (kollatõbi)
- kuplad, villid (lööve), kihelus, suurenenud higistamine
- väsimus, üldine halb enesetunne, palavik.

Harva esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 10 000-st, on toodud allpool:

- tavapärasest väiksem valgete vereliblede arv, mis aitavad kaitsta organismi nakkuste eest, väiksem vereliistakute arv, mis aitavad veritsust peatada
- naha punakaks või purpurpunaseks värvumine, mida võib põhjustada vereliistakute arvu vähenemine, teised vererakkude muutused
- vere keemiliste näitajate muutused (kõrge kolesterooli ja rasvade sisaldus veres)
- vere kaaliumisisalduse vähenemine
- värisemine
- häired elektrokardiogrammis (EKG), südamelöökide kiiruse või löögisageduse muutused
- maksapuudulikkus
- allergilised reaktsioonid (mõnikord rasked), sh laialdaselt leviv villiline lööve ja naha koorumine, rasked nahareaktsioonid, huulte või näo turse
- juuste väljalangemine.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS DIFLUCANI SÄILITADA

- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Diflucani pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast “Kõlblik kuni:”.
- Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Diflucan sisaldab

- Toimeaine on flukonasool.
- Iga kõvakapsel sisaldab 150 mg flukonasooli.
- Abiained on:

Kapsli sisu: laktoosmonohüdraat, maisitärklis, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat ja naatriumlaurüülsulfaat.

Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171) ja patentsinine V (E131)

Trükivärv: šellak (glasuur), must raudoksiid, n-butüülalkohol, dehüdreeritud alkohol, puhastatud vesi, propüleenglükool, tööstuslik metüülpüiritus, isopropüülalkohol, kontsentreeritud ammoniaagilahus, kaaliumhüdroksiid

Kuidas Diflucan välja näeb ja pakendi sisu

- Diflucan 150 mg kõvakapslitel on türkiissinine kapslikeha ja türkiissinine kapslikaas, millele on musta tindiga trükitud “FLU-150” ja “Pfizer”.
- Diflucan on blisterpakendis, milles on üks kapsel.

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

See ravimpreparaat on saanud müügi loa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Infoleht on viimati koostöölastatud

[täidetakse riiklikult]

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav {liikmesriik/amet} kodulehel: [täidetakse riiklikult]

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 50 mg kapslid
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 100 mg kapslid
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 150 mg kapslid
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 200 mg kapslid

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]
flukonasool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Diflucan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Diflucani võtmist
3. Kuidas Diflucani võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Diflucani säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON DIFLUCAN JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Diflucan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse seenevastasteks ravimiteks. Toimeaine on flukonasool.

Diflucani kasutatakse seente poolt põhjustatud nakkuste (infektsioonide) raviks ja võidakse kasutada ka kandidiaaside ärahoidmiseks. Kõige sagedamini seennakkusi põhjustavat pärmseent kutsutakse *Candida*'ks.

Täiskasvanud

Teie arst võib teile seda ravimit määrata järgnevat tüüpi seennakkuste raviks:

- Krüptokokkmeningiit – ajus esinev seennakkus
- koktsidioidmükoos – bronhide ja kopsude haigus
- infektsioonid, mille on põhjustanud *Candida* ja mida leidub vereringes, elundites (nt süda, kopsud) või kuseteedeslimaskestade seennakkus: infektsioonid, mis kahjustavad suuõõnt, neelu ja hambaproteesidest põhjustatud suuhaavandid
- suguelundite seennakkus – tupe või peenise infektsioon
- nahainfektsioonid: nt jala seenhaigus, keha seenhaigus, kubemepiirkonna sügelus, küüneinfektsioon.

Teile võidakse Diflucani määrata ka selleks, et:

- vältida krüptokokkmeningiidi taastekkimist
- vältida limaskestade seennakkuse taastekkimist
- vähendada suguelundite seennakkuse taastekkimist
- ennetada *Candida* poolt põhjustatud infektsiooni tekkimist (kui teie immuunsüsteem on nõrk ega funktsioneeriks korralikult).

Lapsed ja noorukid (vanuses 0...17 aastat)

Teie arst võib teile seda ravimit määrata järgnevat tüüpi seennakkuste raviks:

- limaskestade seennakkus: infektsioon, mis kahjustab suuõõnt või neelu
- infektsioonid, mille on põhjustanud *Candida* ja mida leidub vereringes, elundites (nt süda, kopsud) või kuseteedes
- krüptokokkmeningiit - aju esinev seennakkus.

Teile võidakse Diflucani määrata ka selleks, et:

- ennetada *Candida* poolt põhjustatud infektsiooni tekkimist (kui teie immuunsüsteem on nõrk ega funktsioneeris korralikult)
- vältida krüptokokkmeningiidi taastekkimist.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE DIFLUCANI VÕTMIST

Ärge võtke Diflucani

- kui te olete allergiline (ülitundlik) flukonasooli või teiste ravimite suhtes, mida te olete seennakkuste raviks kasutanud, või Diflucani mõne teise koostisosa suhtes. Sümptomite hulka võivad kuuluda sügelemine, nahapunetus või hingamisraskused
- kui te kasutate astemisooli, terfenadiini (antihistamiinsed ravimid allergia raviks)
- kui te kasutate tsisapriidi (kasutatakse seedeprobleemide raviks)
- kui te kasutate pimosiidi (kasutatakse vaimsete häirete raviks)
- kui te kasutate kinidiini (kasutatakse südame rütmihäirete raviks)
- kui te kasutate erütromütsiini (antibiootikum infektsioonide raviks).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Diflucan

Rääkige oma arstile:

- kui te põete maksa- või neeruhaigusi
- kui te põete südamehaigusi, sh südame rütmihäired
- kui teil on veres ebaharilik kaaliumi-, kaltsiumi- või magneesiumisisaldus
- kui teil tekivad nahareaktsioonid (sügelus, nahapunetus või hingamisraskused).

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige **koheselt** oma arsti, kui te kasutate astemisooli, terfenadiini (antihistamiinsed ravimid allergia raviks) või tsisapriidi (kasutatakse seedeprobleemide raviks) või pimosiidi (kasutatakse vaimsete häirete raviks) või kinidiini (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) või erütromütsiini (antibiootikum infektsioonide raviks), kuna neid ei tohiks võtta koos Diflucaniga (vt lõik Ärge võtke Diflucani).

On olemas mõningaid ravimeid, millel võib esineda koostoimeid Diflucaniga. Palun informeerige oma arsti, kui kasutate ükskõik millist järgnevatest ravimitest:

- rifampitsiin või rifabutiin (antibiootikumid infektsioonide raviks)
- alfentaniil, fentanüül (kasutatakse anesteesias)
- amitriptüliin, nortriptüliin (kasutatakse antidepressantidena)
- amfoteritsiin B, vorikonasool (seenevastane ravim)
- trombidete tekke vältimiseks verd vedeldavad ravimid (varfariin või sarnased ravimid)
- bensodiasepiinid (midasolaam, triasolaam või sarnased ravimid), mida kasutatakse unetuse ja ärevuse puhul
- karbamasepiin, fenütoiin (kasutatakse krampide raviks)
- nifedipiin, isradipiin, amlodipiin, felodipiin ja losartaan (hüpertoonia e kõrgvererõhutõve raviks)
- tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus või takroliimus (siiratud koe või elundi äratõukereaktsiooni pärssimiseks)

- tsüklofosfamiid, vinka-alkaloidid (vinkristiin, vinblastiin või sarnased ravimid), mida kasutatakse kasvaja raviks
- halofantriin (kasutatakse malaaria raviks)
- statiinid (atorvastatiin, simvastatiin, fluvastatiin või sarnased ravimid), mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse vähendamiseks
- metadoon (kasutatakse valu vaigistamiseks)
- tselekoksiib, flurbiprofeen, naprokseen, ibuprofeen, lornoksikaam, meloksikaam, diklofenak (mittesteroidsed põletikuvastased ained, MSPVA)
- suukaudsed rasestumisvastased preparaadid
- prednisoon (steroid)
- zidovudiin (tuntud ka kui AZT); sakvinaaviir (kasutatakse HIV-nakkusega patsientidel)
- suhkurtõve puhul kasutatavad ravimid, nagu kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid või tolbutamiid
- teofülliin (astma kontrolli all hoidmiseks kasutatav ravim)
- vitamiin A (toidulisand).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Diflucani võtmine koos toidu ja joogiga

Te võite oma ravimit võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Informeerige oma arsti, kui te olete rase, planeerite rasedust või toidate last rinnaga. Kui te olete rase või toidate last rinnaga, ei tohi te Diflucani võtta, välja arvatud juhul, kui teie arst pole seda teile määranud.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Autojuhtimise ja masinatega töötamise puhul tuleb arvestada, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida peapööritus või krambihood.

Oluline teave mõningate Diflucani koostisainete suhtes

See ravim sisaldab väikeses koguses laktoosi (piimasuhkur). Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. KUIDAS DIFLUCANI VÕTTA

Võtke oma ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Neelake kapsel alla tervena koos klaasitäie veega. Kõige parem on kapsleid võtta iga päev samal ajal.

Selle ravimi tavalised annused erinevate infektsioonide korral on toodud allpool.

Täiskasvanud

Seisund	Annus
Krüptokokkmeningiidi ravi	400 mg esimesel päeval ja seejärel 200...400 mg üks kord ööpäevas 6...8 nädala jooksul või niikaua kuni vajalik. Mõnikord tuleb annust suurendada kuni 800 mg-ni
Krüptokokkmeningiidi taastekkimise ärahoidmine	200 mg üks kord ööpäevas, kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada
Koktsidioidmükoosi ravi	200...400 mg üks kord ööpäevas 11...24 kuu jooksul või vajadusel kauem. Mõnikord tuleb annust suurendada kuni 800 mg-ni
<i>Candida</i> poolt põhjustatud sisemiste seennakkuste ravi	800 mg esimesel päeval ja seejärel 400 mg üks kord ööpäevas, kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada.
Suuõõnt ja neelu kahjustavate limaskestade seeninfektsioonide ravi ja hambaproteesidest põhjustatud suuhaavandid	200...400 mg esimesel päeval, seejärel 100...200 mg kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada
Limaskestade seennakkuse ravi – annus sõltub sellest, kus nakkus asub	50...400 mg üks kord ööpäevas 7...30 päeva jooksul, kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada.
Suuõõnt ja neelu kahjustavate seeninfektsioonide vältimiseks	100...200 mg üks kord päevas või 200 mg 3 korda nädalas, kuni teil on olemas risk nakkuse saamiseks
Suguelundite seennakkuse ravi	150 mg ühekordse annusena
Suguelundite nakkuste taastekke vähendamiseks	150 mg iga kolme päeva järel kokku 3 annust (päevadel 1, 4 ja 7), seejärel üks kord nädalas 6 kuu jooksul, kuni teil on olemas risk nakkuse saamiseks
Naha ja küünte seennakkuste ravi	Sõltuvalt infektsiooni kohast 50 mg üks kord ööpäevas, 150 mg üks kord nädalas, 300...400 mg üks kord nädalas 1...4 nädala jooksul (jala seennakkuse ravi võib kesta kuni 6 nädalat, küüne ravi kestab, kuni nakatunud küüs on asendunud)
<i>Candida</i> poolt põhjustatud seennakkuste ärahoidmine (kui teie immuunsüsteem on nõrk ega talitle korrektselt)	200...400 mg üks kord ööpäevas, kuni teil on olemas risk nakkuse saamiseks

Noorukid vanuses 12...17 aastat

Järgige oma arsti poolt määratud annust (kas täiskasvanu või lapse annustamisskeemi).

Kuni 11-aastased lapsed

Laste suurim ööpäevane annus on 400 mg.

Annus põhineb lapse kehakaalul kilogrammides.

Seisund	Ööpäevane annus
<i>Candida</i> poolt põhjustatud limaskestade seennakkus või neelu seennakkus – annus ja ravi kestus sõltub sellest, kus nakkus asub	3 mg kg kehakaalu kohta (esimesel päeval võib manustada 6 mg kg kehakaalu kohta)
Krüptokokkmeniingiit või <i>Candida</i> poolt põhjustatud sisemised seennakkused	6...12 mg kg kehakaalu kohta
<i>Candida</i> poolt põhjustatud nakkuste ärahoidmine lastel (kui immuunsüsteem ei toimi korrektselt)	3...12 mg kg kehakaalu kohta

Kasutamine lastel vanuses 0...4 nädalat

Kasutamine lastel vanuses 3...4 nädalat:

Sama annus, nagu ülalpool toodud, kuid manustatuna iga 2 päeva järel. Maksimaalne annus on 12 mg kg kehakaalu kohta iga 48 tunni järel.

Kasutamine alla 2-nädalastel lastel:

Sama annus, nagu ülalpool toodud, kuid manustatuna iga 3 päeva järel. Maksimaalne annus on 12 mg kg kehakaalu kohta iga 72 tunni järel.

Arstid määravad mõnikord nendest erineva annuse. Alati võtke ravimit täpselt nii nagu arst on teid juhendanud. Kui te ei ole milleski kindel, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Eakad

Kasutada võib tavapärast täiskasvanute annust, v.a juhul, kui teil on olemas neeruprobleemid.

Neeruprobleemidega patsiendid

Teie arst võib annust muuta sõltuvalt teie neerufunktsioonist.

Kui te võtate Diflucani rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju kapsleid, võib teil tekkida halb enesetunne. Pöörduge kohe oma arsti poole või lähima haigla vastuvõtuosakonda. Võimaliku üleannustamise sümptomite hulka võivad kuuluda tegelikkuses mitteeksisteerivate asjade kuulmine, nägemine ja tundmine ning neile mõtlemine (hallutsinatsioonid ja paranoiline käitumine). Ravi on sümptomaatiline (vajaduse korral võib kasutada toetavat ravi ja maoloputust).

Kui te unustate Diflucani võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui te unustasite annuse võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Kui järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu saabunud, jätke vahelejäädud annus võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Diflucan põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõnedel inimestel võivad tekkida **allergilised reaktsioonid**, kuid tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kui teil esineb ükskõik milline järgnevatest sümptomitest, **rääkige sellest kohe oma arstile:**

- äkki ilmnev vilistav hingamine, hingamisraskused või pigistustunne rinnus
- silmalaugude, nõi huulte tursed
- sügelemine üle kogu keha, nahapunetus või sügelevad punased täpid
- nahalõõve
- rasked nahareaktsioonid, nagu lõõve, mis põhjustab villo (see võib tekkida ka suus või keelel).

Diflucan võib kahjustada teie maksa. Sümptomid, mis viitavad maksaprobleemidela, võivad olla:

- väsimus
- söögiisu puudumine
- oksendamine
- naha või silmavalgete tõmbumine kollakaks (kollatõbi).

Kui mõni neist sümptomitest ilmneb, lõpetage Diflucani võtmine ja **informeerige koheselt oma arsti**.

Teised kõrvaltoimed:

Lisaks, kui ükskõik milline järgnevatest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 100-st, on toodud allpool:

- peavalu
- ebamugavustunne maos, kõhulahtisus, halb enesetunne, oksendamine
- maksatalitlust peegeldavate näitade suurenemine vereanalüüsides
- lõõve.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 1000-st, on toodud allpool:

- punaste vereliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks või põhjustada nõrkust või hingeldust
- söögiisu vähenemine
- unetus, unisus
- krambihõõd, peeringlus, pöörlemise, surina, torkimise või tuimuse tunne, maitsetundlikkuse muutused
- kõhukinnisus, seedehäired, kõhupuhitus, suukuivus
- lihasvalu
- maksakahjustus ja naha ning silmade kollakaks tõmbumine (kollatõbi)
- kuplad, villid (lõõve), kihelus, suurenenud higistamine
- väsimus, üldine halb enesetunne, palavik.

Harva esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 10 000-st, on toodud allpool:

- tavapärasest väiksem valgete vereliblede arv, mis aitavad kaitsta organismi nakkuste eest, väiksem vereliistakute arv, mis aitavad veritsust peatada
- naha punakaks või purpurpunaseks värvumine, mida võib põhjustada vereliistakute arvu vähenemine, teised vererakkude muutused
- vere keemiliste näitajate muutused (kõrge kolesterooli ja rasvade sisaldus veres);
- vere kaaliumisisalduse vähenemine
- värisemine
- häired elektrokardiogrammis (EKG), südamelõõkide kiiruse või löõgisageduse muutused
- maksapuudulikkus
- allergilised reaktsioonid (mõnikord rasked), sh laialdaselt leviv villiline lõõve ja naha koorumine, rasked nahareaktsioonid, huulte või nõi turse
- juuste väljalangemine.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS DIFLUCANI SÄILITADA

- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Diflucani pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast “Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Diflucan sisaldab

- Toimeaine on flukonasool.
- Iga kõvakapsel sisaldab 50 mg, 100 mg, 150 mg või 200 mg flukonasooli.
- Abiained on:

Kapsli sisu: laktoosmonohüdraat, maisitärklis, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat ja naatriumlaurüülsulfaat

Kapsli kest:

50 mg kõvakapslid: želatiin, titaandioksiid (E171) ja patentsinine V (E131);

100 mg kõvakapslid: želatiin, titaandioksiid (E171), erütrosiin (E127) ja patentsinine V (E131);

150 mg kõvakapslid: želatiin, titaandioksiid (E171) ja patentsinine V (E131);

200 mg kõvakapslid: želatiin, titaandioksiid (E171), erütrosiin (E127) ja indigokarmiin (E 132).

Trükivärv: šellak (glasuur), must raudoksiid, *n*-butüülalkohol, dehüdreeritud alkohol, puhastatud vesi, propüleenglükool, tööstuslik metüülpüiritus, isopropüülalkohol, kontsentreeritud ammoniaagilahus, kaaliumhüdroksiid

Kuidas Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg ja 200 mg kõvakapslid välja näevad ja pakendi sisu

- Diflucan 50 mg kõvakapslitel on valge kapslikeha ja türkiissinine kapslikaas. Neile on musta tindiga trükitud “FLU-50” ja “Pfizer”.
- Diflucan 100 mg kõvakapslitel on valge kapslikeha ja sinine kapslikaas. Neile on musta tindiga trükitud “FLU-100” ja “Pfizer”.
- Diflucan 150 mg kõvakapslitel on türkiissinine kapslikeha ja türkiissinine kapslikaas. Neile on musta tindiga trükitud “FLU-150” ja “Pfizer”.
- Diflucan 200 mg kõvakapslitel on valge kapslikeha ja purpurpunane kapslikaas. Neile on musta tindiga trükitud “FLU-200” ja “Pfizer”.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg ja 200 mg kapslid on pakendites, mis sisaldavad 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.

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Infoleht on viimati koostõlastatud

[täidetakse riiklikult]

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav {liikmesriik/amet} kodulehel: [täidetakse riiklikult]

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 5 mg/ml suukaudne lahus

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]
flukonasool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Diflucan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Diflucani võtmist
3. Kuidas Diflucani võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Diflucani säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON DIFLUCAN JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Diflucan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse seenevastasteks ravimiteks. Toimeaine on flukonasool.

Diflucani kasutatakse seente poolt põhjustatud nakkuste (infektsioonide) raviks ja võidakse kasutada ka kandidiaaside ärahoidmiseks. Kõige sagedamini seennakkusi põhjustavat pärmseent kutsutakse *Candida*'ks.

Täiskasvanud

Teie arst võib teile seda ravimit määrata järgnevat tüüpi seennakkuste raviks:

- Krüptokokkmeningiit – ajus esinev seennakkus
- koktsidioidmükoos – bronhide ja kopsude haigus
- infektsioonid, mille on põhjustanud *Candida* ja mida leidub vereringes, elundites (nt süda, kopsud) või kuseteedeslimaskestade seennakkus: infektsioonid, mis kahjustavad suuõõnt, neelu ja hambaproteesidest põhjustatud suuhaavandid
- suguelundite seennakkus – tupe või peenise infektsioon
- nahainfektsioonid: nt jala seenhaigus, keha seenhaigus, kubemepiirkonna sügelus, küüneinfektsioon.

Teile võidakse Diflucani määrata ka selleks, et:

- vältida krüptokokkmeningiidi taastekkimist
- vältida limaskestade seennakkuse taastekkimist
- vähendada suguelundite seennakkuse taastekkimist
- ennetada *Candida* poolt põhjustatud infektsiooni tekkimist (kui teie immuunsüsteem on nõrk ega funktsioneer korralikult).

Lapsed ja noorukid (vanuses 0...17 aastat)

Teie arst võib teile seda ravimit määrata järgnevat tüüpi seennakkuste raviks:

- limaskestade seennakkus: infektsioon, mis kahjustab suuõõnt või neelu
- infektsioonid, mille on põhjustanud *Candida* ja mida leidub vereringes, elundites (nt süda, kopsud) või kuseteedes

- krüptokokkmeningiit - ajus esinev seennakkus.

Teile võidakse Diflucani määrata ka selleks, et:

- ennetada Candida poolt põhjustatud infektsiooni tekkimist (kui teie immuunsüsteem on nõrk ega funktsioneerigi korralikult)
- vältida krüptokokkmeningiidi taastekkimist.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE DIFLUCANI VÕTMIST

Ärge võtke Diflucani

- kui te olete allergiline (ülitundlik) flukonasooli või teiste ravimite suhtes, mida te olete seennakkuste raviks kasutanud, või Diflucani mõne teise koostisosa suhtes. Sümptomite hulka võivad kuuluda sügelemine, nahapunetus või hingamisraskused
- kui te kasutate astemisooli, terfenadiini (antihistamiinsed ravimid allergia raviks)
- kui te kasutate tsisapriidi (kasutatakse seedeprobleemide raviks)
- kui te kasutate pimosiidi (kasutatakse vaimsete häirete raviks)
- kui te kasutate kinidiini (kasutatakse südame rütmihäirete raviks)
- kui te kasutate erütromütsiini (antibiootikum infektsioonide raviks).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Diflucan

Rääkige oma arstile:

- kui te põete maksa- või neeruhaigusi
- kui te põete südamehaigusi, sh südame rütmihäired
- kui teil on veres ebaharilik kaaliumi-, kaltsiumi- või magneesiumisisaldus
- kui teil tekivad nahareaktsioonid (sügelus, nahapunetus või hingamisraskused).

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige **koheselt** oma arsti, kui te kasutate astemisooli, terfenadiini (antihistamiinsed ravimid allergia raviks) või tsisapriidi (kasutatakse seedeprobleemide raviks) või pimosiidi (kasutatakse vaimsete häirete raviks) või kinidiini (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) või erütromütsiini (antibiootikum infektsioonide raviks), kuna neid ei tohiks võtta koos Diflucaniga (vt lõik Ärge võtke Diflucani).

On olemas mõningaid ravimeid, millel võib esineda koostoimeid Diflucaniga. Palun informeerige oma arsti, kui kasutate ükskõik millist järgnevatest ravimitest:

- rifampitsiin või rifabutiin (antibiootikumid infektsioonide raviks)
- alfentaniil, fentanüül (kasutatakse anesteegas)
- amitriptüliin, nortriptüliin (kasutatakse antidepressantidena)
- amfoteritsiin B, vorikonasool (seenevastane ravim)
- trombiide tekke vältimiseks verd vedeldavad ravimid (varfariin või sarnased ravimid)
- bensodiasepiinid (midasolaam, triasolaam või sarnased ravimid), mida kasutatakse unetuse ja ärevuse puhul
- karbamasepiin, fenütoiin (kasutatakse krampide raviks)
- nifedipiin, isradipiin, amlodipiin, felodipiin ja losartaan (hüpertoonia e kõrgvererõhutõve raviks)
- tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus või takroliimus (siiratud koe või elundi äratõukereaktsiooni pärssimiseks)
- tsüklofosfamiid, vinka-alkaloidid (vinkristiin, vinblastiin või sarnased ravimid), mida kasutatakse kasvaja raviks
- halofantriin (kasutatakse malaaria raviks)
- statiinid (atorvastatiin, simvastatiin, fluvastatiin või sarnased ravimid), mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse vähendamiseks
- metadoon (kasutatakse valu vaigistamiseks)

- tselekoksiib, flurbiprofeen, naprokseen, ibuprofeen, lornoksikaam, meloksikaam, diklofenak (mittesteroidsed põletikuvastased ained, MSPVA)
- suukaudsed rasestumisvastased preparaadid
- prednisoon (steroid)
- zidovudiin (tuntud ka kui AZT); sakvinaaviir (kasutatakse HIV-nakkusega patsientidel)
- suhkurtõve puhul kasutatavad ravimid, nagu kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid või tolbutamiid
- teofülliin (astma kontrolli all hoidmiseks kasutatav ravim)
- vitamiin A (toidulisand)

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Diflucani võtmine koos toidu ja joogiga

Diflucani võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Informeerige oma arsti, kui te olete rase, planeerite rasedust või toidate last rinnaga. Kui te olete rase või toidate last rinnaga, ei tohi te Diflucani võtta, välja arvatud juhul, kui teie arst pole seda teile määranud.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Autojuhtimise ja masinatega töötamise puhul tuleb arvestada, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida peapööritus või krambihood.

Oluline teave mõningate Diflucani koostisainete suhtes

Diflucan sisaldab sahharoosi (suhkur).

- Kui te ei talu mõningaid suhkruid, pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.
- 10 ml annus sisaldab 1,3 g suhkrut. Seda tuleb arvestada, kui teil on suhkurtõbi.
- Diflucan võib olla kahjulik hammastele, kui seda kasutatakse kauem kui 2 nädalat.

Diflucan sisaldab ka glütserooli. Glütserool võib põhjustada peavalu, maoärritust ja kõhulahtisust.

3. KUIDAS DIFLUCANI VÕTTA

Võtke oma ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kõige parem on ravimit võtta iga päev samal ajal.

Selle ravimi tavalised annused erinevate infektsioonide korral on toodud allpool.

Täiskasvanud

Seisund	Annus
Krüptokokkmeningiidi ravi	400 mg esimesel päeval ja seejärel 200...400 mg üks kord ööpäevas 6...8 nädala jooksul või niikaua kuni vajalik. Mõnikord tuleb annust suurendada kuni 800 mg-ni
Krüptokokkmeningiidi taastekkimise ärahoidmine	200 mg üks kord ööpäevas, kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada
Koktsidioidmükoosi ravi	200...400 mg üks kord ööpäevas 11...24 kuu jooksul või vajadusel kauem. Mõnikord tuleb annust suurendada kuni 800 mg-ni
<i>Candida</i> poolt põhjustatud sisemiste seennakkuste ravi	800 mg esimesel päeval ja seejärel 400 mg üks kord ööpäevas, kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada.
Suuõõnt ja neelu kahjustavate limaskestade seeninfektsioonide ravi ja hambaproteesidest põhjustatud suuhaavandid	200...400 mg esimesel päeval, seejärel 100...200 mg kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada
Limaskestade seennakkuse ravi – annus sõltub sellest, kus nakkus asub	50...400 mg üks kord ööpäevas 7...30 päeva jooksul, kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada.
Suuõõnt ja neelu kahjustavate seeninfektsioonide vältimiseks	100...200 mg üks kord päevas või 200 mg 3 korda nädalas, kuni teil on olemas risk nakkuse saamiseks
Suguelundite seennakkuse ravi	150 mg ühekordse annusena
Suguelundite nakkuste taastekke vähendamiseks	150 mg iga kolme päeva järel kokku 3 annust (päevadel 1, 4 ja 7), seejärel üks kord nädalas 6 kuu jooksul, kuni teil on olemas risk nakkuse saamiseks
Naha ja küünte seennakkuste ravi	Sõltuvalt infektsiooni kohast 50 mg üks kord ööpäevas, 150 mg üks kord nädalas, 300...400 mg üks kord nädalas 1...4 nädala jooksul (jala seennakkuse ravi võib kesta kuni 6 nädalat, küüne ravi kestab, kuni nakatunud küüs on asendunud)
<i>Candida</i> poolt põhjustatud seennakkuste ärahoidmine (kui teie immuunsüsteem on nõrk ega talitle korrektselt)	200...400 mg üks kord ööpäevas, kuni teil on olemas risk nakkuse saamiseks

Noorukid vanuses 12...17 aastat

Järgige oma arsti poolt määratud annust (kas täiskasvanu või lapse annustamisskeemi).

Kuni 11-aastased lapsed

Laste suurim ööpäevane annus on 400 mg.

Annus põhineb lapse kehakaalul kilogrammides.

Seisund	Ööpäevane annus
<i>Candida</i> poolt põhjustatud limaskestade seennakkus või neelu seennakkus – annus ja ravi kestus sõltub sellest, kus nakkus asub	3 mg kg kehakaalu kohta (esimesel päeval võib manustada 6 mg kg kehakaalu kohta)
Krüptokokkmeniingiit või <i>Candida</i> poolt põhjustatud sisemised seennakkused	6...12 mg kg kehakaalu kohta
<i>Candida</i> poolt põhjustatud nakkuste ärahoidmine lastel (kui immuunsüsteem ei toimi korrektselt)	3...12 mg kg kehakaalu kohta

Kasutamine lastel vanuses 0...4 nädalat

Kasutamine lastel vanuses 3...4 nädalat:

Sama annus, nagu ülalpool toodud, kuid manustatuna iga 2 päeva järel. Maksimaalne annus on 12 mg kg kehakaalu kohta iga 48 tunni järel.

Kasutamine alla 2-nädalastel lastel:

Sama annus, nagu ülalpool toodud, kuid manustatuna iga 3 päeva järel. Maksimaalne annus on 12 mg kg kehakaalu kohta iga 72 tunni järel.

Arstid määravad mõnikord nendest erineva annuse. Alati võtke ravimit täpselt nii nagu arst on teid juhendanud. Kui te ei ole milleski kindel, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Eakad

Kasutada võib tavapärast täiskasvanute annust, v.a juhul, kui teil on olemas neeruprobleemid.

Neeruprobleemidega patsiendid

Teie arst võib annust muuta sõltuvalt teie neerufunktsioonist.

Kui te võtate Diflucani rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Diflucani, võib teil tekkida halb enesetunne. Pöörduge kohe oma arsti poole või lähima haigla vastuvõtuosakonda. Võimaliku üleannustamise sümptomite hulka võivad kuuluda tegelikkuses mitteeksisteerivate asjade kuulmine, nägemine ja tundmine ning neile mõtlemine (hallutsinatsioonid ja paranoiline käitumine). Ravi on sümptomaatiline (vajaduse korral võib kasutada toetavat ravi ja maoloputust).

Kui te unustate Diflucani võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui te unustasite annuse võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Kui järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu saabunud, jätke vahelejäädud annus võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Diflucan põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõnedel inimestel võivad tekkida **allergilised reaktsioonid**, kuid tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kui teil esineb ükskõik milline järgnevatest sümptomitest, **rääkige sellest kohe oma arstile:**

- äkki ilmnev vilistav hingamine, hingamisraskused või pigistustunne rinnus
- silmalaugude, nõi või huulte tursed
- sügelemine üle kogu keha, nahapunetus või sügelevad punased täpid
- nahalõõve
- rasked nahareaktsioonid, nagu lõõve, mis põhjustab velle (see võib tekkida ka suus või keelel).

Diflucan võib kahjustada teie maksa. Sümptomid, mis viitavad maksaprobleemidela, võivad olla:

- väsimus
- söögiisu puudumine
- oksendamine
- naha või silmavalgete tõmbumine kollakaks (kollatõbi).

Kui mõni neist sümptomitest ilmneb, lõpetage Diflucani võtmine ja **informeerige koheselt oma arsti**.

Teised kõrvaltoimed:

Lisaks, kui ükskõik milline järgnevatest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 100-st, on toodud allpool:

- peavalu
- ebamugavustunne maos, kõhulahtisus, halb enesetunne, oksendamine
- maksatalitlust peegeldavate näitade suurenemine vereanalüüsides
- lõõve.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 1000-st, on toodud allpool:

- punaste vereliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks või põhjustada nõrkust või hingeldust
- söögiisu vähenemine
- unetus, unisus
- krambihõõd, peeringlus, pöörlemise, surina, torkimise või tuimuse tunne, maitsetundlikkuse muutused
- kõhukinnisus, seedehäired, kõhupuhitus, suukuivus
- lihasvalu
- maksakahjustus ja naha ning silmade kollakaks tõmbumine (kollatõbi)
- kuplad, villid (lõõve), kihelus, suurenenud higistamine
- väsimus, üldine halb enesetunne, palavik.

Harva esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 10 000-st, on toodud allpool:

- tavapärasest väiksem valgete vereliblede arv, mis aitavad kaitsta organismi nakkuste eest, väiksem vereliistakute arv, mis aitavad veritsust peatada
- naha punakaks või purpurpunaseks värvumine, mida võib põhjustada vereliistakute arvu vähenemine, teised vererakkude muutused
- vere keemiliste näitajate muutused (kõrge kolesterooli ja rasvade sisaldus veres);
- vere kaaliumisisalduse vähenemine
- värisemine
- häired elektrokardiogrammis (EKG), südamelõõkide kiiruse või löõgisageduse muutused;
- maksapuudulikkus
- allergilised reaktsioonid (mõnikord rasked), sh laialdaselt leviv villiline lõõve ja naha koorumine, rasked nahareaktsioonid, huulte või nõi turse
- juuste väljalangemine.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS DIFLUCANI SÄILITADA

- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Diflucani pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil pärast „Kõlblik kuni:“.
- Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
- Pärast avamist võib Diflucani kasutada maksimaalselt 30 päeva jooksul.
- Ärge kasutage ravimit kui te märkate selles riknemise märke, nagu ebaharilik lõhn, ravimi värvuse muutus, nähtavad osakesed või kristalliseerumine.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Diflucan sisaldab

- Toimeaine on flukonasool.
- Abiained on sahharoos, 85% glütserool, puhastatud vesi, sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraat ja vedel kirsimaitseaine.

Kuidas Diflucan välja näeb ja pakendi sisu

Diflucan on selge värvusetu kuni kergelt kollakas lahus, mille viskoossus on suurem kui veel. Pakendatud keeratava korgiga merevaigu värvi klaasist pudelisse, mis sisaldab 750 mg flukonasooli. Pakendi suurus 150 ml.

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav {liikmesriik/amet} kodulehel. [täidetakse riiklikult]

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber
Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]
flukonasool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Diflucan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Diflucani võtmist
3. Kuidas Diflucani võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Diflucani säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON DIFLUCAN JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Diflucan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse seenevastasteks ravimiteks. Toimeaine on flukonasool.

Diflucani kasutatakse seente poolt põhjustatud nakkuste (infektsioonide) raviks ja võidakse kasutada ka kandidiaaside ärahoidmiseks. Kõige sagedamini seennakkusi põhjustavat pärmseent kutsutakse *Candida*'ks.

Täiskasvanud

Teie arst võib teile seda ravimit määrata järgnevat tüüpi seennakkuste raviks:

- Krüptokokkmeningiit – ajus esinev seennakkus
- koktsidioidmükoos – bronhide ja kopsude haigus
- infektsioonid, mille on põhjustanud *Candida* ja mida leidub vereringes, elundites (nt süda, kopsud) või kuseteedeslimaskestade seennakkus: infektsioonid, mis kahjustavad suuõõnt, neelu ja hambaproteesidest põhjustatud suuhaavandid
- suguelundite seennakkus – tupe või peenise infektsioon
- nahainfektsioonid: nt jala seenhaigus, keha seenhaigus, kubemepiirkonna sügelus, küüneinfektsioon.

Teile võidakse Diflucani määrata ka selleks, et:

- vältida krüptokokkmeningiidi taastekkimist
- vältida limaskestade seennakkuse taastekkimist
- vähendada suguelundite seennakkuse taastekkimist
- ennetada *Candida* poolt põhjustatud infektsiooni tekkimist (kui teie immuunsüsteem on nõrk ega funktsioneerikorralikult).

Lapsed ja noorukid (vanuses 0...17 aastat)

Teie arst võib teile seda ravimit määrata järgnevat tüüpi seennakkuste raviks:

- limaskestade seennakkus: infektsioon, mis kahjustab suuõõnt või neelu

- infektsioonid, mille on põhjustanud *Candida* ja mida leidub vereringes, elundites (nt süda, kopsud) või kuseteedes
- krüptokokkmeningiit - ajus esinev seennakkus.

Teile võidakse Diflucani määrata ka selleks, et:

- ennetada *Candida* poolt põhjustatud infektsiooni tekkimist (kui teie immuunsüsteem on nõrk ega funktsioneerigi korralikult)
- vältida krüptokokkmeningiidi taastekkimist.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE DIFLUCANI VÕTMIST

Ärge võtke Diflucani

- kui te olete allergiline (ülitundlik) flukonasooli või teiste ravimite suhtes, mida te olete seennakkuste raviks kasutanud, või Diflucani mõne teise koostisosa suhtes. Sümptomite hulka võivad kuuluda sügelemine, nahapunetus või hingamisraskused
- kui te kasutate astemisooli, terfenadiini (antihistamiinsed ravimid allergia raviks)
- kui te kasutate tsisapriidi (kasutatakse seedeprobleemide raviks)
- kui te kasutate pimosiidi (kasutatakse vaimsete häirete raviks)
- kui te kasutate kinidiini (kasutatakse südame rütmihäirete raviks)
- kui te kasutate erütromütsiini (antibiootikum infektsioonide raviks).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Diflucan

Rääkige oma arstile:

- kui te põete maksa- või neeruhaigusi
- kui te põete südamehaigusi, sh südame rütmihäired
- kui teil on veres ebaharilik kaaliumi-, kaltsiumi- või magneesiumisisaldus
- kui teil tekivad nahareaktsioonid (sügelus, nahapunetus või hingamisraskused).

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige **koheselt** oma arsti, kui te kasutate astemisooli, terfenadiini (antihistamiinsed ravimid allergia raviks) või tsisapriidi (kasutatakse seedeprobleemide raviks) või pimosiidi (kasutatakse vaimsete häirete raviks) või kinidiini (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) või erütromütsiini (antibiootikum infektsioonide raviks), kuna neid ei tohiks võtta koos Diflucaniga (vt lõik Ärge võtke Diflucani).

On olemas mõningaid ravimeid, millel võib esineda koostoimeid Diflucaniga. Palun informeerige oma arsti, kui kasutate ükskõik millist järgnevatest ravimitest:

- rifampitsiin või rifabutiin (antibiootikumid infektsioonide raviks)
- alfentaniil, fentanüül (kasutatakse anesteegas)
- amitriptüliin, nortriptüliin (kasutatakse antidepressantidena)
- amfoteritsiin B, vorikonasool (seenevastane ravim)
- trombide tekke vältimiseks verd vedeldavad ravimid (varfariin või sarnased ravimid)
- bensodiasepiinid (midasolaam, triasolaam või sarnased ravimid), mida kasutatakse unetuse ja ärevuse puhul
- karbamasepiin, fenütoiin (kasutatakse krampide raviks)
- nifedipiin, isradipiin, amlodipiin, felodipiin ja losartaan (hüpertoonia e kõrgvererõhutõve raviks)
- tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus või takroliimus (siiratud koe või elundi äratõukereaktsiooni pärssimiseks)
- tsüklofosfamiid, vinka-alkaloidid (vinkristiin, vinblastiin või sarnased ravimid), mida kasutatakse kasvaja raviks
- halofantriin (kasutatakse malaaria raviks)

- statiinid (atorvastatiin, simvastatiin, fluvastatiin või sarnased ravimid), mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse vähendamiseks
- metadoon (kasutatakse valu vaigistamiseks)
- tselekoksiib, flurbiprofeen, naprokseen, ibuprofeen, lornoksikaam, meloksikaam, diklofenak (mittesteroidsed põletikuvastased ained, MSPVA)
- suukaudsed rasestumisvastased preparaadid
- prednisoon (steroid)
- zidovudiin (tuntud ka kui AZT); sakvinaaviir (kasutatakse HIV-nakkusega patsientidel)
- suhkurtõve puhul kasutatavad ravimid, nagu kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid või tolbutamiid
- teofülliin (astma kontrolli all hoidmiseks kasutatav ravim)
- vitamiin A (toidulisand).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Diflucani võtmine koos toidu ja joogiga

Diflucani võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Informeerige oma arsti, kui te olete rase, planeerite rasedust või toidate last rinnaga. Kui te olete rase või toidate last rinnaga, ei tohi te Diflucani võtta, välja arvatud juhul, kui teie arst pole seda teile määranud.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Autojuhtimise ja masinatega töötamise puhul tuleb arvestada, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida peapööritus või krambihood.

Oluline teave mõningate Diflucani koostisainete suhtes

Diflucan suukaudse suspensiooni pulber sisaldab sahharoosi (suhkur).

- Kui te ei talu mõningaid suhkruid, pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.
- 10 ml annus sisaldab 5,6 g või rohkem suhkrut. Seda tuleb arvestada, kui teil on suhkurtõbi.
- Diflucan võib olla kahjulik hammastele, kui seda kasutatakse kauem kui 2 nädalat.

3. KUIDAS DIFLUCANI VÕTTA

Võtke oma ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kõige parem on ravimit võtta iga päev samal ajal.

Selle ravimi tavalised annused erinevate infektsioonide korral on toodud allpool.

Täiskasvanud

Seisund	Annus
Krüptokokkmeningiidi ravi	400 mg esimesel päeval ja seejärel 200...400 mg üks kord ööpäevas 6...8 nädala jooksul või niikaua kuni vajalik. Mõnikord tuleb annust suurendada kuni 800 mg-ni
Krüptokokkmeningiidi taastekkimise ärahoidmine	200 mg üks kord ööpäevas, kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada
Koktsidioidmükoosi ravi	200...400 mg üks kord ööpäevas 11...24 kuu jooksul või vajadusel kauem. Mõnikord tuleb annust suurendada kuni 800 mg-ni
<i>Candida</i> poolt põhjustatud sisemiste seennakkuste ravi	800 mg esimesel päeval ja seejärel 400 mg üks kord ööpäevas, kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada.
Suuõõnt ja neelu kahjustavate limaskestade seeninfektsioonide ravi ja hambaproteesidest põhjustatud suuhaavandid	200...400 mg esimesel päeval, seejärel 100...200 mg kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada
Limaskestade seennakkuse ravi – annus sõltub sellest, kus nakkus asub	50...400 mg üks kord ööpäevas 7...30 päeva jooksul, kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada.
Suuõõnt ja neelu kahjustavate seeninfektsioonide vältimiseks	100...200 mg üks kord päevas või 200 mg 3 korda nädalas, kuni teil on olemas risk nakkuse saamiseks
Suguelundite seennakkuse ravi	150 mg ühekordse annusena
Suguelundite nakkuste taastekke vähendamiseks	150 mg iga kolme päeva järel kokku 3 annust (päevadel 1, 4 ja 7), seejärel üks kord nädalas 6 kuu jooksul, kuni teil on olemas risk nakkuse saamiseks
Naha ja küünte seennakkuste ravi	Sõltuvalt infektsiooni kohast 50 mg üks kord ööpäevas, 150 mg üks kord nädalas, 300...400 mg üks kord nädalas 1...4 nädala jooksul (jala seennakkuse ravi võib kesta kuni 6 nädalat, küüne ravi kestab, kuni nakatunud küüs on asendunud)
<i>Candida</i> poolt põhjustatud seennakkuste ärahoidmine (kui teie immuunsüsteem on nõrk ega talitle korrektselt)	200...400 mg üks kord ööpäevas, kuni teil on olemas risk nakkuse saamiseks

Noorukid vanuses 12...17 aastat

Järgige oma arsti poolt määratud annust (kas täiskasvanu või lapse annustamisskeemi).

Kuni 11-aastased lapsed

Laste suurim ööpäevane annus on 400 mg.

Annus põhineb lapse kehakaalul kilogrammides.

Seisund	Ööpäevane annus
<i>Candida</i> poolt põhjustatud limaskestade seennakkus või neelu seennakkus – annus ja ravi kestus sõltub sellest, kus nakkus asub	3 mg kg kehakaalu kohta (esimesel päeval võib manustada 6 mg kg kehakaalu kohta)
Krüptokokkmeniingiit või <i>Candida</i> poolt põhjustatud sisemised seennakkused	6...12 mg kg kehakaalu kohta
<i>Candida</i> poolt põhjustatud nakkuste ärahoidmine lastel (kui immuunsüsteem ei toimi korrektselt)	3...12 mg kg kehakaalu kohta

Kasutamine lastel vanuses 0...4 nädalat

Kasutamine lastel vanuses 3...4 nädalat:

Sama annus, nagu ülalpool toodud, kuid manustatuna iga 2 päeva järel. Maksimaalne annus on 12 mg kg kehakaalu kohta iga 48 tunni järel.

Kasutamine alla 2-nädalastel lastel:

Sama annus, nagu ülalpool toodud, kuid manustatuna iga 3 päeva järel. Maksimaalne annus on 12 mg kg kehakaalu kohta iga 72 tunni järel.

Arstid määravad mõnikord nendest erineva annuse. Alati võtke ravimit täpselt nii nagu arst on teid juhendanud. Kui te ei ole milleski kindel, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Eakad

Kasutada võib tavapärast täiskasvanute annust, v.a juhul, kui teil on olemas neeruprobleemid.

Neeruprobleemidega patsiendid

Teie arst võib annust muuta sõltuvalt teie neerufunktsioonist.

Juhised suspensiooni valmistamiseks:

On soovitatav, et teie apteeker valmistab Diflucani suukaudse suspensiooni pulbri ette enne selle teile andmist. Juhendid on toodud selle infolehe lõpus tervishoiutöötajatele suunatud lõigus.

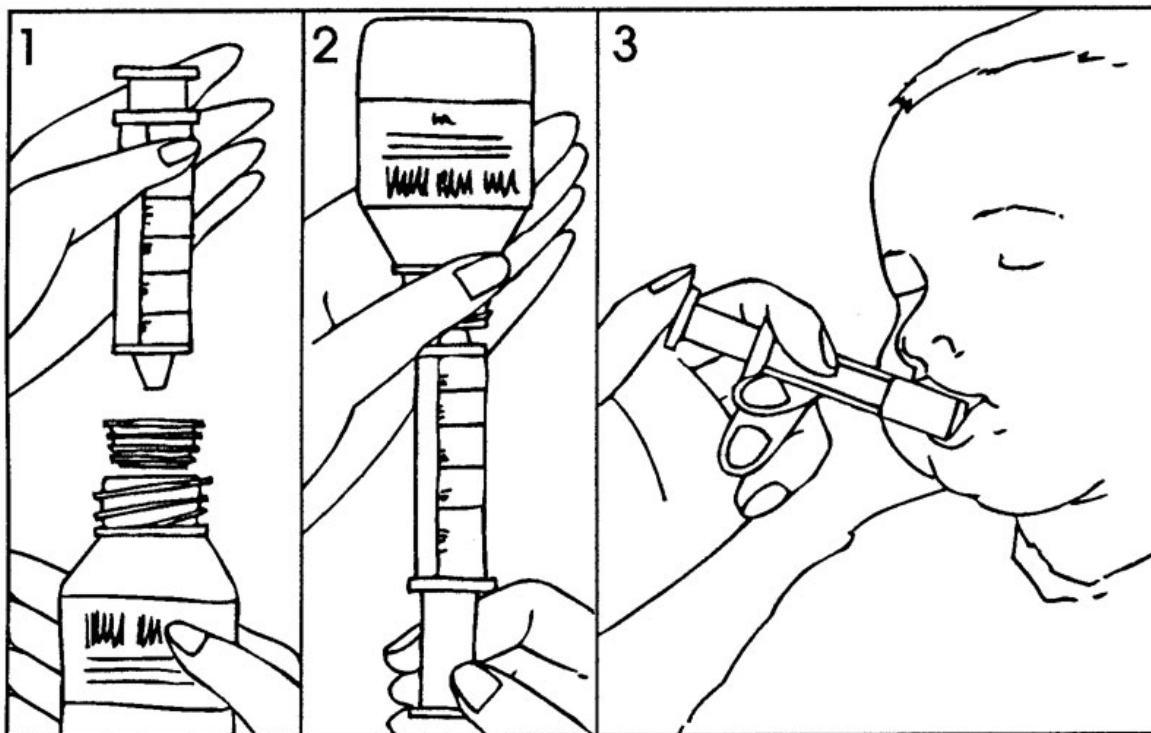
Kasutamishüendus:

Loksutage suspensiooni sisaldavat suletud pudelit enne iga kasutamiskorda.

Lastele mõeldud suusüstla kasutusjuhend **(kehtib ainult juhul, kui seda teie riigis turustatakse)**

Loksutage ettevalmistatud suspensiooni hoolikalt.

1. Avage pudel (ohutuskork).
2. Lükake süstla küljes olev adapter pudelikaelast sisse (joonis 1).
3. Keerake pudel koos süstlaga tagurpidi ja tõmmake sealt välja arsti määratud suspensiooni kogus (joonis 2). Märked süstlal tähistavad milliliitreid. Lastel on suurimaks annuseks 400 mg ööpäevas (vt lõik „Kuidas Diflucani võtta“).
4. Eemaldage süstal pudelist.
5. Noorematele lastele võib ravimit süstlast otse suhu manustada. Manustamise ajal peab laps olema püsti asendis. Suunake süstal põse siseküljele; laske suspensiooni süstlast aeglaselt lapsele suhu (joonis 3). Vanemate laste jaoks võib suspensiooni kallata lusika peale ja anda lapsele juua.
6. Loputage süstal pärast kasutamist.
7. Sulgege pudel ohutuskorgiga; adapter jääb pudeli kaelale.



Kui te võtate Diflucani rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Diflucani, võib teil tekkida halb enesetunne. Pöörduge kohe oma arsti poole või lähima haigla vastuvõtuosakonda. Võimaliku üleannustamise sümptomite hulka võivad kuuluda tegelikkuses mitteeksisteerivate asjade kuulmine, nägemine ja tundmine ning neile mõtlemine (hallutsatsioonid ja paranoiline käitumine). Ravi on sümptomaatiline (vajaduse korral võib kasutada toetavat ravi ja maoloputust).

Kui te unustate Diflucani võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui te unustasite annuse võtta, tehke seda niipea, kui see teile meenub. Kui järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu saabunud, jätke vahelejäänud annus võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Diflucan põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõnedel inimestel võivad tekkida **allergilised reaktsioonid**, kuid tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kui teil esineb ükskõik milline järgnevatest sümptomitest, **rääkige sellest kohe oma arstile:**

- äkki ilmnev vilistav hingamine, hingamisraskused või pigistustunne rinnus
- silmalaugude, nõi või huulte tursed
- sügelemine üle kogu keha, nahapunetus või sügelevad punased täpid
- nahalõve
- rasked nahareaktsioonid, nagu lööve, mis põhjustab velle (see võib tekkida ka suus või keelel).

Diflucan võib kahjustada teie maksa. Sümptomid, mis viitavad maksaprobleemidela, võivad olla:

- väsimus
- söögiisu puudumine
- oksendamine
- naha või silmavalgete tõmbumine kollakaks (kollatõbi).

Kui mõni neist sümptomitest ilmneb, lõpetage Diflucani võtmine ja **informeerige koheselt oma arsti**.

Teised kõrvaltoimed:

Lisaks, kui ükskõik milline järgnevatest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 100-st, on toodud allpool:

- peavalu
- ebamugavustunne maos, kõhulahtisus, halb enesetunne, oksendamine
- maksatalitlust peegeldavate näitude suurenemine vereanalüüsides
- lööve.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 1000-st, on toodud allpool:

- punaste vereliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks või põhjustada nõrkust või hingeldust
- söögiisu vähenemine
- unetus, unisus
- krambihood, pearinglus, pöörlemise, surina, torkimise või tuimuse tunne, maitsetundlikkuse muutused
- kõhukinnisus, seedehäired, kõhupuhitus, suukuivus
- lihasvalu
- maksakahjustus ja naha ning silmade kollakaks tõmbumine (kollatõbi)
- kuplad, villid (lööve), kihelus, suurenenud higistamine
- väsimus, üldine halb enesetunne, palavik.

Harva esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 10 000-st, on toodud allpool:

- tavapärasest väiksem valgete vereliblede arv, mis aitavad kaitsta organismi nakkuste eest, väiksem vereliistakute arv, mis aitavad veritsust peatada
- naha punakaks või purpurpunaseks värvumine, mida võib põhjustada vereliistakute arvu vähenemine, teised vererakkude muutused
- vere keemiliste näitajate muutused (kõrge kolesterooli ja rasvade sisaldus veres)
- vere kaaliumisisalduse vähenemine
- värisemine
- häired elektrokardiogrammis (EKG), südamelöökide kiiruse või löögisageduse muutused;
- maksapuudulikkus
- allergilised reaktsioonid (mõnikord rasked), sh laialdaselt leviv villiline lööve ja naha koorumine, rasked nahareaktsioonid, huulte või näo turse
- juuste väljalangemine.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS DIFLUCANI SÄILITADA

- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Diflucani pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
- Suukaudse suspensiooni pulber (60 ml pudel):
- Hoida pudel tihedalt suletuna. Hoida temperatuuril kuni 25°C.
- Suukaudse suspensiooni pulber (175 ml pudel):

- Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida pudel tihedalt suletuna.
- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist hoida suspensiooni temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda.
- Manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni kõlblikusaeg on 28 päeva.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Diflucan ja sarnased nimetused sisaldab

- Toimeaine on flukonasool.
- Abiained on sahharoos, kolloidne veevaba räni, titaandioksiid (E 171), ksantaankumm, naatriumtsitraat, veevaba sidrunhape, naatriumbensoaat ja looduslik apelsini maitseaine (sisaldab apelsiniõli ja maltodekstriini).

Kuidas Diflucani 10 mg/ml ja 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber välja näeb ja pakendi sisu

60 ml pudel

- Diflucani 10 mg/ml ja 40 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber on kuiv valge kuni valkjas pulber. Pärast vee lisamist pulbrile (nagu juhendatud lõigus 3 „Kuidas Diflucani võtta“) saadakse apelsinimaitsealine suspensioon, mis sisaldab 10 mg või 40 mg flukonasooli 1 ml kohta.
- Igas pudelis moodustab pulbri ja vee segu 35 ml suspensiooni.
- Õige annuse mõõtmiseks võib kaasas olla ka 5 ml mõõtelusikas ja/või 5 ml gradueeritud süstal, millel on sissesurutav pudeli adapter.

175 ml pudel

- Diflucani 10 mg/ml suukaudse suspensiooni pulber on kuiv valge kuni valkjas pulber. Pärast vee lisamist pulbrile (nagu juhendatud lõigus 3 „Kuidas Diflucani võtta“) saadakse apelsinimaitsealine suspensioon, mis sisaldab 10 mg flukonasooli 1 ml kohta.
- Igas pudelis moodustab pulbri ja vee segu 100 ml suspensiooni.
- Õige annuse mõõtmiseks on lisatud ka mõõtekork.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav {liikmesriik/amet} kodulehel. [täidetakse riiklikult]

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Juhised suspensiooni valmistamiseks:

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon on valge kuni valkjas apelsinimaitseline suspensioon.

60 ml pudel

1. Koputage pudelit, et pulber selles vabalt liiguks.
2. Lisage väike kogus gaseerimata vett ja loksutage tugevasti. Lisage vett pudelile märgitud tasemeni (see vastab 24 ml vee lisamisele).
3. Loksutage hästi segatud suspensiooni saamiseks hoolikalt 1...2 minuti jooksul.
4. Kirjutage manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni aegumiskuupäev pudeli etiketile (manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni kõlblikkusaeg on 28 päeva). Kasutamata jäänud suspensiooni ei tohi pärast seda kuupäeva kasutada ja see tuleb teie apteekrile tagastada.

175 ml pudel

1. Koputage pudelit, et pulber selles vabalt liiguks.
2. Mõõtke 66 ml gaseerimata vett ja lisage vesi pudelisse.
3. Loksutage hästi segatud suspensiooni saamiseks hoolikalt 1...2 minuti jooksul.
4. Kirjutage manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni aegumiskuupäev pudeli etiketile (manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni kõlblikkusaeg on 28 päeva). Kasutamata jäänud suspensiooni ei tohi pärast seda kuupäeva kasutada ja see tuleb teie apteekrile tagastada.

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Diflucan ja sarnased nimetused (vt lisa I), 2 mg/ml infusioonilahus

[Vaata lisa I - täidetakse riiklikult]
flukonasool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Diflucan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Diflucani võtmist
3. Kuidas Diflucani võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Diflucani säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON DIFLUCAN JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Diflucan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse seenevastasteks ravimiteks. Toimeaine on flukonasool.

Diflucani kasutatakse seente poolt põhjustatud nakkuste (infektsioonide) raviks ja võidakse kasutada ka kandidiaaside ärahoidmiseks. Kõige sagedamini seennakkusi põhjustavat pärmseent kutsutakse *Candida*'ks.

Täiskasvanud

Teie arst võib teile seda ravimit määrata järgnevat tüüpi seennakkuste raviks:

- Krüptokokkmeningiit – ajus esinev seennakkus
- koktsidioidmükoos – bronhide ja kopsude haigus
- infektsioonid, mille on põhjustanud *Candida* ja mida leidub vereringes, elundites (nt süda, kopsud) või kuseteedeslimaskestade seennakkus: infektsioonid, mis kahjustavad suuõõnt, neelu ja hambaproteesidest põhjustatud suuhaavandid
- suguelundite seennakkus – tupe või peenise infektsioon
- nahainfektsioonid: nt jala seenhaigus, keha seenhaigus, kubemepiirkonna sügelus, küüneinfektsioon.

Teile võidakse Diflucani määrata ka selleks, et:

- vältida krüptokokkmeningiidi taastekkimist
- vältida limaskestade seennakkuse taastekkimist
- vähendada suguelundite seennakkuse taastekkimist
- ennetada *Candida* poolt põhjustatud infektsiooni tekkimist (kui teie immuunsüsteem on nõrk ega funktsioneerib korralikult).

Lapsed ja noorukid (vanuses 0...17 aastat)

Teie arst võib teile seda ravimit määrata järgnevat tüüpi seennakkuste raviks:

- limaskestade seennakkus: infektsioon, mis kahjustab suuõõnt või neelu
- infektsioonid, mille on põhjustanud *Candida* ja mida leidub vereringes, elundites (nt süda, kopsud) või kuseteedes

- krüptokokkmeningiit - ajus esinev seennakkus.

Teile võidakse Diflucani määrata ka selleks, et:

- ennetada Candida poolt põhjustatud infektsiooni tekkimist (kui teie immuunsüsteem on nõrk ega funktsioneerigi korralikult)
- vältida krüptokokkmeningiidi taastekkimist.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE DIFLUCANI VÕTMIST

Ärge võtke Diflucani

- kui te olete allergiline (ülitundlik) flukonasooli või teiste ravimite suhtes, mida te olete seennakkuste raviks kasutanud, või Diflucani mõne teise koostisosa suhtes. Sümptomite hulka võivad kuuluda sügelemine, nahapunetus või hingamisraskused
- kui te kasutate astemisooli, terfenadiini (antihistamiinsed ravimid allergia raviks)
- kui te kasutate tsisapriidi (kasutatakse seedeprobleemide raviks)
- kui te kasutate pimosiidi (kasutatakse vaimsete häirete raviks)
- kui te kasutate kinidiini (kasutatakse südame rütmihäirete raviks)
- kui te kasutate erütromütsiini (antibiootikum infektsioonide raviks).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Diflucan

Rääkige oma arstile:

- kui te põete maksa- või neeruhaigusi
- kui te põete südamehaigusi, sh südame rütmihäired
- kui teil on veres ebaharilik kaaliumi-, kaltsiumi- või magneesiumisisaldus
- kui teil tekivad nahareaktsioonid (sügelus, nahapunetus või hingamisraskused).

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige **koheselt** oma arsti, kui te kasutate astemisooli, terfenadiini (antihistamiinsed ravimid allergia raviks) või tsisapriidi (kasutatakse seedeprobleemide raviks) või pimosiidi (kasutatakse vaimsete häirete raviks) või kinidiini (kasutatakse südame rütmihäirete raviks) või erütromütsiini (antibiootikum infektsioonide raviks), kuna neid ei tohiks võtta koos Diflucaniga (vt lõik **Ärge võtke Diflucani**).

On olemas mõningaid ravimeid, millel võib esineda koostoimeid Diflucaniga. Palun informeerige oma arsti, kui kasutate ükskõik millist järgnevatest ravimitest:

- rifampitsiin või rifabutiin (antibiootikumid infektsioonide raviks)
- alfentaniil, fentanüül (kasutatakse anesteegas)
- amitriptüliin, nortriptüliin (kasutatakse antidepressantidena)
- amfoteritsiin B, vorikonasool (seenevastane ravim)
- trombide tekke vältimiseks verd vedeldavad ravimid (varfariin või sarnased ravimid)
- bensodiasepiinid (midasolaam, triasolaam või sarnased ravimid), mida kasutatakse unetuse ja ärevuse puhul
- karbamasepiin, fenütoiin (kasutatakse krampide raviks)
- nifedipiin, isradipiin, amlodipiin, felodipiin ja losartaan (hüpertoonia e kõrgvererõhutõve raviks)
- tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus või takroliimus (siiratud koe või elundi äratõukereaktsiooni pärssimiseks)
- tsüklofosfamiid, vinka-alkaloidid (vinkristiin, vinblastiin või sarnased ravimid), mida kasutatakse kasvaja raviks
- halofantriin (kasutatakse malaaria raviks)
- statiinid (atorvastatiin, simvastatiin, fluvastatiin või sarnased ravimid), mida kasutatakse suure kolesteroolisisalduse vähendamiseks
- metadoon (kasutatakse valu vaigistamiseks)

- tselekoksiib, flurbiprofeen, naprokseen, ibuprofeen, lornoksikaam, meloksikaam, diklofenak (mittesteroidsed põletikuvastased ained, MSPVA)
- suukaudsed rasestumisvastased preparaadid
- prednisoon (steroid)
- zidovudiin (tuntud ka kui AZT); sakvinaaviir (kasutatakse HIV-nakkusega patsientidel)
- suhkurtõve puhul kasutatavad ravimid, nagu kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid või tolbutamiid
- teofülliin (astma kontrolli all hoidmiseks kasutatav ravim)
- vitamiin A (toidulisand).

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Informeerige oma arsti, kui te olete rase, planeerite rasedust või toidate last rinnaga ning teie arst otsustab, kas teile tohib Diflucani manustada või mitte. Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Autojuhtimise ja masinatega töötamise puhul tuleb arvestada, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida peapööritus või krambihood.

Oluline teave mõningate Diflucani koostisainete suhtes

Diflucan sisaldab ühe milliliitri kohta 0,154 mmol naatriumi. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

3. KUIDAS DIFLUCANI VÕTTA

Seda ravimit manustab teile teie arst või meditsiiniõde aeglase veenisisesse süstena (infusioonina). Diflucan on lahuse kujul. Seda ei ole vaja lahjendada. Rohkem informatsiooni tervishoiutöötajatele leiate lõigust infolehe lõpus.

Selle ravimi tavalised annused erinevate infektsioonide korral on toodud allpool. Pöörduge oma arsti või meditsiiniõde poole, kui te ei ole kindel, miks teile Diflucani manustatakse:

Täiskasvanud

Seisund	Annus
Krüptokokkmeningiidi ravi	400 mg esimesel päeval ja seejärel 200...400 mg üks kord ööpäevas 6...8 nädala jooksul või niikaua kuni vajalik. Mõnikord tuleb annust suurendada kuni 800 mg-ni
Krüptokokkmeningiidi taastekkimise ärahoidmine	200 mg üks kord ööpäevas, kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada
Koktsidioidmükoosi ravi	200...400 mg üks kord ööpäevas 11...24 kuu jooksul või vajadusel kauem. Mõnikord tuleb annust suurendada kuni 800 mg-ni
<i>Candida</i> poolt põhjustatud sisemiste seennakkuste ravi	800 mg esimesel päeval ja seejärel 400 mg üks kord ööpäevas, kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada.

Suuõõnt ja neelu kahjustavate limaskestade seeninfektsioonide ravi ja hambaproteesidest põhjustatud suuhaavandid	200...400 mg esimesel päeval, seejärel 100...200 mg kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada
Limaskestade seennakkuse ravi – annus sõltub sellest, kus nakkus asub	50...400 mg üks kord ööpäevas 7...30 päeva jooksul, kuni teile öeldakse, et ravi tuleb lõpetada.
Suuõõnt ja neelu kahjustavate seeninfektsioonide vältimiseks	100...200 mg üks kord päevas või 200 mg 3 korda nädalas, kuni teil on olemas risk nakkuse saamiseks
<i>Candida</i> poolt põhjustatud seennakkuste ärahoidmine (kui teie immuunsüsteem on nõrk ega talitle korrektselt)	200...400 mg üks kord ööpäevas, kuni teil on olemas risk nakkuse saamiseks

Noorukid vanuses 12...17 aastat

Järgige oma arsti poolt määratud annust (kas täiskasvanu või lapse annustamisskeemi).

Kuni 11-aastased lapsed

Laste suurim ööpäevane annus on 400 mg.

Annus põhineb lapse kehakaalul kilogrammides.

Seisund	Ööpäevane annus
<i>Candida</i> poolt põhjustatud limaskestade seennakkus või neelu seennakkus – annus ja ravi kestus sõltub sellest, kus nakkus asub	3 mg kg kehakaalu kohta (esimesel päeval võib manustada 6 mg kg kehakaalu kohta)
Krüptokokkmeningiit või <i>Candida</i> poolt põhjustatud sisemised seennakkused	6...12 mg kg kehakaalu kohta
<i>Candida</i> poolt põhjustatud nakkuste ärahoidmine lastel (kui immuunsüsteem ei toimi korrektselt)	3...12 mg kg kehakaalu kohta

Kasutamine lastel vanuses 0...4 nädalat

Kasutamine lastel vanuses 3...4 nädalat:

Sama annus, nagu ülalpool toodud, kuid manustatuna iga 2 päeva järel. Maksimaalne annus on 12 mg kg kehakaalu kohta iga 48 tunni järel.

Kasutamine alla 2-nädalastel lastel:

Sama annus, nagu ülalpool toodud, kuid manustatuna iga 3 päeva järel. Maksimaalne annus on 12 mg kg kehakaalu kohta iga 72 tunni järel.

Arstid määravad mõnikord nendest erineva annuse. Alati võtke ravimit täpselt nii nagu arst on teid juhendanud. Kui te ei ole milleski kindel, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Eakad

Kasutada võib tavapärasest täiskasvanute annust, v.a juhul, kui teil on olemas neeruprobleemid.

Neeruprobleemidega patsiendid

Teie arst võib annust muuta sõltuvalt teie neerufunktsioonist.

Kui te võtate Diflucani rohkem kui ette nähtud

Kui teil on tunne, et te saite Diflucani liiga palju, pöörduge koheselt oma arsti või meditsiiniõe poole. Võimaliku üleannustamise sümptomite hulka võivad kuuluda tegelikkuses mitteeksisteerivate asjade kuulmine, nägemine ja tundmine ning neile mõtlemine (hallutsinatsioonid ja paranoiline käitumine).

Kui te unustate Diflucani võtta

Et seda ravimit manustatakse teile hoolika meditsiinilise järelevalve all, ei ole tõenäoline, et mõni annus vahele jääb. Siiski tuleb oma arstile või apteekrile öelda, kui te arvate, et mõni annus on vahele jäänud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Diflucan põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõnedel inimestel võivad tekkida **allergilised reaktsioonid**, kuid tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kui teil esineb ükskõik milline järgnevatest sümptomitest, **rääkige sellest kohe oma arstile:**

- äkki ilmnev vilistav hingamine, hingamisraskused või pigistustunne rinnus
- silmalaugude, nää või huulte tursed
- sügelemine üle kogu keha, nahapunetus või sügelevad punased täpid
- nahalööve
- rasked nahareaktsioonid, nagu lööve, mis põhjustab ville (see võib tekkida ka suus või keelel).

Diflucan võib kahjustada teie maksa. Sümptomid, mis viitavad maksaprobleemidela, võivad olla:

- väsimus
- söögiisu puudumine
- oksendamine
- naha või silmavalgete tõmbumine kollakaks (kollatõbi).

Kui mõni neist sümptomitest ilmneb, lõpetage Diflucani võtmine ja **informeerige koheselt oma arsti.**

Teised kõrvaltoimed:

Lisaks, kui ükskõik milline järgnevatest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 100-st, on toodud allpool:

- peavalu
- ebamugavustunne maos, kõhulahtisus, halb enesetunne, oksendamine
- maksatalitlust peegeldavate näitude suurenemine vereanalüüsides
- lööve.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 1000-st, on toodud allpool:

- punaste vereliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks või põhjustada nõrkust või hingeldust
- söögiisu vähenemine
- unetus, unisus
- krambihood, pearinglus, pöörlemise, surina, torkimise või tuimuse tunne, maitsetundlikkuse muutused
- kõhukinnisus, seedehäired, kõhupuhitus, suukuivus
- lihasvalu

- maksakahjustus ja naha ning silmade kollakaks tõmbumine (kollatõbi)
- kuplad, villid (lööve), kihelus, suurenenud higistamine
- väsimus, üldine halb enesetunne, palavik.

Harva esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda 1...10 kasutajal 10 000-st, on toodud allpool:

- tavapärasest väiksem valgete vereliblede arv, mis aitavad kaitsta organismi nakkuste eest, väiksem vereliistakute arv, mis aitavad veritsust peatada
- naha punakaks või purpurpunaseks värvumine, mida võib põhjustada vereliistakute arvu vähenemine, teised vererakkude muutused
- vere keemiliste näitajate muutused (kõrge kolesterooli ja rasvade sisaldus veres);
- vere kaaliumisisalduse vähenemine
- värisemine
- häired elektrokardiogrammis (EKG), südamelöökide kiiruse või löögisageduse muutused;
- maksapuudulikkus
- allergilised reaktsioonid (mõnikord rasked), sh laialdaselt leviv villiline lööve ja naha koorumine, rasked nahareaktsioonid, huulte või näo turse
- juuste väljalangemine.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile

5. KUIDAS DIFLUCANI SÄILITADA

- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage Diflucani pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
- Klaasviaalid: mitte lasta külmuda.
- Plastifitseeritud PVC kotid: Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte lasta külmuda. See ravim on ühekordseks kasutamiseks. Avatud pakendisse jäänud kasutamata infusioonilahus tuleb ära visata.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Diflucan sisaldab

- Toimeaine on flukonasool.
- Iga milliliiter sisaldab 2 mg flukonasooli.
- Abiained on naatriumkloriid, süstevesi ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

Kuidas Diflucan välja näeb ja pakendi sisu

- Diflucan on selge värvitu lahus nähtavate osakesteta.
- See on saadaval klaasviaalis, mis sisaldab 50 mg, 100 mg, 200 mg või 400 mg flukonasooli või 1, 5, 10 või 20 plastifitseeritud PVC kotis, mis sisaldab, 200 mg või 400 mg flukonasooli. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

[Vaata lisa I – täidetakse riiklikult]

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav {liikmesriik/amet} kodulehel. [täidetakse riiklikult]

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Veenisisest infusiooni ei tohi manustada kiiremini kui 10 ml minutis. Diflucani väljastatakse lahustatuna 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahuses, kus iga 200 mg (100 ml pudel) sisaldab 15 mmol Na⁺ ja Cl⁻. Et Diflucan on lahjendatud soolalahuse kujul, siis patsientide puhul, kellel tuleb piirata naatriumi ja vedeliku tarbimist, peab hoolikalt arvestama infundeeritava vedeliku kogust.

Flukonasooli intravenooset infusioonilahust võib lahjendada järgmiste lahustega:

- a) 5% ja 20% glükoosilahus
- b) Ringeri lahus
- c) Hartmanni lahus
- d) Kaaliumkloriidi glükoosilahus
- e) 4,2% ja 5% naatriumbikarbonaadilahus
- f) 3,5% Aminosyn
- g) 9 mg/ml naatriumkloriidilahus (0,9%)
- h) Dialaflex (6,36% peritoneaaldialüüsi lahus)

Flukonasooli tohib infundeerida läbi olemasoleva veeniühenduse koos eelpool nimetatud vedelikega. Ehkki ei ole täheldatud mingit spetsiifilist sobimatust, ei soovitata flukonasooli segada ühegi teise ravimiga enne infusiooni.

Infusioonilahus on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Mikrobioloogilisest aspektist tuleks lahustatud ravim kohe ära kasutada. Kui siiski ravimit kohe ei kasutata, on säilitamisajad ja -tingimused kasutaja vastutada ning ei ületa üldjuhul 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Lahus tuleb valmistada aseptilistes tingimustes. Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt uurida nähtavate osakeste või värvimuutuse suhtes. Lahust tohib kasutada vaid juhul, kui see on selge ja ilma nähtavate osakesteta.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.