

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fluconazole Medochemie, 50 mg kõvakapslid
Fluconazole Medochemie, 150 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Fluconazole Medochemie 50 mg kõvakapsel sisaldab 50 mg flukonasooli.
Fluconazole Medochemie 150 mg kõvakapsel sisaldab 150 mg flukonasooli.

INN. *Fluconazolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: laktoosmonohüdraat, karmoisiin (50 mg kapsli kest).
Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.
50mg: sinise ja valgega kõva želatiinkapsel suukaudseks manustamiseks.
150mg: sinine kõva želatiinkapsel suukaudseks manustamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Flukonasool on näidustatud täiskasvanutel järgmistel juhtudel:

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

Flukonasoolon näidustatud täiskasvanutel järgmiseks profülaktikaks:

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

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

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

Flukonasooli 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.

Seenevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Täiskasvanud

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

		100...200 mg ööpäevas.	immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	Ösofageaalne kandidiaas	Algannus: 200...400 mg esimesel päeval. Järgnev annus: 100...200 mg ööpäevas.	14...30 päeva (kuni ösofageaalne kandidiaas on taandunud). Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	Kandiduuria	200...400 mg ööpäevas.	7...21 päeva. Raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib ravi kesta kauem.
	Krooniline atroofiline kandidiaas	50 mg ööpäevas.	14 päeva
	Krooniline mukokutaanne kandidiaas	50...100 mg ööpäevas.	Kuni 28 päeva. Ravikuurid võivad olla pikemad sõltuvalt nii infektsiooni raskusastmest kui ka kaasuvast immuunsüsteemi häirest ja infektsioonist.
Limaskestade kandidiaasi retsidiivi vältimine HIViga patsientidel, kellel on kõrge risk taastekkeks	Orofariingeaalne kandidiaas	100...200 mg ööpäevas või 200 mg 3 korda nädalas.	Kroonilise immuunsüsteemi pärssumisega patsientidel määramata aeg.
	Ösofageaalne kandidiaas	100...200 mg ööpäevas või 200 mg 3 korda nädalas	Kroonilise immuunsüsteemi pärssumisega patsientidel määramata aeg.
Suguelundite kandidiaas	Äge vaginaalne kandidiaas Eesnaha kandidiaatiline põletik (balaniit)	150 mg	Ühekordne annus
	Vaginaalse kandidiaasi retsidiivi (4 või rohkem episoodi aastas) ravi ja vältimine	150 mg iga kolme päeva järel, kokku 3 annust (päevadel 1, 4 ja 7), millele järgneb säilitusannus 150 mg üks kord nädalas.	Säilitusannus: 6 kuud.
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 eeldatava neutropeenia teket ja jätkata veel 7 päeva pärast neutropeenia taandumist, kui neutrofiilide arv on tõusnud üle 1000 raku mm ³ kohta.

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

Ühekordse üksikannuse manustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik. Neerukahjustusega patsientidele (sh lastele), kes saavad 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. Flukonasooli manustatakse ühekordse ööpäevase annusena.

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

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

Näidustus	Annustamine	Soovitused
Limaskestade kandidiaas	Algannus: 6 mg/kg Järgnev annus: 3 mg/kg ööpäevas	Esimesel päeval võib kasutada algannust, et saavutada tasakaalukontsentratsioon kiiremini.
Invasiivne kandidiaas Krüptokokkmeningiit	Annus: 6...12 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
Säilitusravi krüptokokkmeningiidi retsidiivi vältimiseks lastel, kellel on kõrge risk taastekkeks	Annus: 6 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt haiguse raskusastmest.
Kandidiaaside profülaktika immuunsüsteemi häiretega patsientidel	Annus: 3...12 mg/kg ööpäevas	Sõltuvalt indutseeritud neutropeenia ulatusest ja kestusest (vt Annustamine täiskasvanutel).

Noorukid (12...17-aastased):

Kehakaalu ja puberteedi arengu alusel peab ravimit määrav arst hindama, milline annustamisviis (täiskasvanute või laste oma) on kõige sobivam. Kliinilised andmed viitavad sellele, et lastel on suurem flukonasooli kliirens kui täiskasvanutel. Võrreldava süsteemse toime saavutamiseks on lastel kasutatavad annused 3, 6 ja 12 mg/kg vastavalt täiskasvanute annustele 100, 200 ja 400 mg.

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

Ajalised vastsündinud (0... 27 päeva):

Vastsündinutel toimub flukonasooli eliminatsioon aeglaselt. Sellise annustamise toetamiseks ajalistel vastsündinutel on saadaval vähe farmakokineetilisi andmeid (vt lõik 5.2).

Vanuserühm	Annustamine	Soovitused
Ajalised vastsündinud (0...14 päeva)	Iga 72 tunni järel tuleb manustada samasugune annus mg/kg nagu imikutele, väikelastele ja lastele.	Ületada ei tohi maksimaalset annust 12 mg/kg iga 72 tunni järel.
Ajalised vastsündinud (15...27 päeva)	Iga 48 tunni järel tuleb manustada samasugune annus mg/kg nagu imikutele, väikelastele ja lastele.	Ületada ei tohi maksimaalset annust 12 mg/kg iga 48 tunni järel.

Manustamisviis

Fluconazole Medochemie on ette nähtud suukaudseks manustamiseks. Kapslid tuleb alla neelata tervelt. Manustamine ei sõltu toidukordadest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus flukonasooli, teiste sarnaste asoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Terfenadiini samaaegne manustamine flukonasooliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5). Flukonasooli ei tohi kasutada samaaegselt ka teiste teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 vahendusel, nagu tsisapriid, astemisool, pimosiid, kinidiin ja erütromütsiin (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mõnedel flukonasoolravi saavatel (eriti raske põhihaigusega nt AIDSi või pahaloomulise kasvajaga) patsientidel on täheldatud kõrvalekaldeid neeru- ja maksafunktsiooni ning vere või muudes biokeemilistes näitajates. Kliiniline tähtsus ja põhjuslik seos ei ole teada.

Flukonasooli maksatoksilisus on tavaliselt olnud mööduv pärast ravi katkestamist. Väga harvadel juhtudel on raske põhihaigusega flukonasoolravi saanud patsientidel pärast surma avastatud maksanekroos. Kõik patsiendid said samaaegselt mitut ravimit, millest mõned olid teadaolevalt hepatotoksilised, või põdesid haigust, mis võis põhjustada maksanekroosi. Kuna põhjuslikku seost flukonasooliga ei saa välistada, tuleb oluliselt suurenenud maksaensüümide aktiivsusega patsientide puhul hinnata flukonasoolravi jätkamise kasu ja riski suhet. Patsiente, kellel tekivad flukonasoolravi ajal kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates, tuleb jälgida seoses raskema maksakahjustuse arenemise ohuga. Flukonasoolravi tuleb katkestada, kui tekivad maksahaiguse kliinilised nähud, mida võib seostada flukonasooliga.

Patsientidel on flukonasoolravi ajal harva tekkinud ekfoliatiivsed nahareaktsioonid, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermolüüs. Rasked nahareaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega AIDS'iga patsientidel.

Kui pindmise seeninfektsiooni ravi ajal flukonasooliga tekib nahalööve, tuleb ravi lõpetada. Kui lööve tekib patsientidel, kes saavad ravi invasiivse/süsteemse seeninfektsiooni tõttu, tuleb selliseid patsiente hoolega jälgida ning kui tekib villiline lööve või multiformne erüteem, tuleb ravi flukonasooliga lõpetada.

Mõningaid asoole, sealhulgas ka flukonasooli, on seostatud QT-intervalli pikenemisega EKGs. Flukonasooli turustamisjärgsetes ohutusuuringutes on väga harvadel juhtudel täheldatud QT-intervalli pikenemist ja *torsade de pointes*'i. Kõikidel juhtudel oli tegemist raskelt haigete patsientidega, kellel on mitmed kaasuvad riskifaktorid nagu strukturealne südamehaigus, elektrolüütide tasakaalu häired ja samaaegne muude ravimite võtmine, mis kõik võisid nimetatud nähtude tekkimisel etendada soodustavat osa. Eelpool nimetatud proarütmiliste seisunditega patsientide puhul tuleb flukonasooli manustamisel olla ettevaatlik.

Väga harva (sarnaselt teistele asoolidele) on tekkinud anafülaksia.

Fluconazole Medochemie sisaldab abiainaena laktoosi, mistõttu patsiendid, kes põevad harvaesinevat galaktoositalumatust, laktaasipuudulikkust või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Tsisapriid: Patsientidel, kellele on samaaegselt manustatud tsisapriidi ja flukonasooli, on täheldatud kardiaalseid tüsistusi, sh *torsade de pointes*'i. Kontrollitud uuringus leiti, et flukonasooli (200 mg üks kord ööpäevas) ja tsisapriidi (20 mg neli korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel suurenes oluliselt tsisapriidisaldus plasmas ning pikenes QTc-intervall. Flukonasooli ja tsisapriidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Terfenadiin: Terfenadiini ja asoolide koosmanustamisel esines tõsiseid südame rütmihäireid lisaks QTc-intervalli pikenemisele, mille uurimiseks viidi läbi koostoimeuuringud. Uuringus, milles manustati flukonasooli 200 mg ööpäevas, ei ilmnenud QTc-intervalli pikenemist. Teine uuring, milles manustati 400 mg ja 800 mg flukonasooli ööpäevas, näitas, et flukonasool, manustatuna annuses 400 mg või rohkem ööpäevas, tõstab koosmanustamise korral tunduvalt terfenadiini taset plasmas.

Flukonasooli kasutamine annustes 400 mg või rohkem samaaegselt terfenadiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Flukonasooli 400 mg-st väiksemate annuste 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 pikendamist ning harvadel juhtudel kutsuda esile *torsade de pointes*'i. Flukonasooli ja astemisooli samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

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

Kinidiin: Ehkki *in vitro* ega *in vivo* uuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasooli ja kinidiini samaaegsel manustamisel aeglustuda kinidiini metabolism. Kinidiini kasutamist on seostatud QT-intervalli pikendamise ja harva *torsades de pointes*'i tekkimisega. Flukonasooli ja kinidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

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

Flukonasool põhjustas protrombiiniaja pikendamist ligikaudu 12% võrra pärast varfariini manustamist. Protrombiiniaega tuleb hoolikalt jälgida patsientidel, kes saavad samaaegselt kumariini-tüüpi antikoagulante.

Flukonasooli toime pikeneb samaaegselt manustatud suukaudsete sulfonüüluurea preparaatide poolväärtusaeg. Samaaegne manustamine diabeetikutele on lubatud, kuid meeles tuleb pidada hüpotükeemia tekke võimalust.

Hüdroklorotiasiidi korduvate annuste manustamine koos flukonasooliga viis flukonasooli plasmakontsentratsiooni suurenemiseni 40% võrra. See ei tohiks vajada annuse korrigeerimist, kuid seda tuleb arvestada.

Flukonasooli ja fenütoiini samaaegsel manustamisel võib oluliselt suurendada fenütoiini tase plasmas. Neil juhtudel tuleb kontrollida fenütoiini sisaldust ja kohandada selle annust nii, et tagada fenütoiini terapeutilise taseme säilimine.

Flukonasooli ja rifampitsiini koosmanustamine viib flukonasooli kontsentratsioonikõvera-alune pindala (AUC) vähenemisele 25% võrra ja poolväärtusaja lühenemisele 20% võrra. Neil juhtudel tuleb kaaluda flukonasooli annuse suurendamist.

Flukonasooli suurte annuste kombineerimisel oraalsete kontratseptiividega suureneb levonorgestreeli ja etüüülöstradioli AUC, samas ei ole kontratseptiivide efektiivsuse muutus tõenäoline.

Flukonasool 200 mg päevas põhjustas tsüklosporiini kontsentratsiooni aeglast suurenemist.

Flukonasooli 100 mg annusel puudus toime tsüklosporiini tasemele. Samaaegselt flukonasooli ja tsüklosporiini kasutataval patsientidel soovitatakse kontrollida tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni. Flukonasooli manustamisel koos toidu, antatsiidide või tsimetidiiniga ning kogu keha kiirituse järgselt ei ole kirjeldatud flukonasooli imendumise kliiniliselt olulisi muutusi.

Flukonasooli ja teofüllini samaaegne manustamine põhjustas teofüllini kliirensi vähenemist plasmas. Suures annuses teofüllini saavaid või teofüllini mürgistuse ohuga patsiente tuleb hoolega jälgida mürgistusnähtude suhtes ning mürgistuse ilmnemisel ravi muuta.

Rifabutiiniga koosmanustamine võib viia rifabutiini plasmakontsentratsiooni suurenemiseni, millega kaasneb uveidi oht, ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Terfenadiini samaaegne manustamine võib viia terfenadiini kuhjumiseni koos südame rütmihäirete ohuga, mistõttu ei tohi neid preparaate koos kasutada.

Pärast lühitoimeliste bensodiazepiinide (midasolaami) suukaudset manustamist põhjustas flukonasool midasolaami kontsentratsiooni tõusu ja psühhomotoorsete toimete olulist tugevnemist. Kui

flukonasoolravi saaval patsiendil osutub vajalikuks samaaegne ravi mõne bensodiasepiiniga, tuleb kaaluda bensodiasepiini annuse vähendamist ning patsiendi adekvaatset jälgimist.

Flukonasooli ja takroliimuse üheaegse manustamise tagajärjel tõuseb viimase tase vereseerumis. Patsientidel, kellele on üheaegselt manustatud flukonasooli ja takroliimust, on täheldatud nefrotoksilisust. Takroliimuse ja flukonasooli koosmanustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

On ilmnenud zidovudiini taseme tõusu flukonasooliga koosmanustamise korral. Patsiente, kes saavad sellist kombinatsiooni, tuleb jälgida zidovudiiniga seotud kõrvaltoimete ilmnemise osas.

Muid spetsiifilisi koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud, samas ei saa välistada teiste koostoimete võimalust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Ravimi kasutamise kogemus raseduse ajal on vähene. Flukonasooli kasutamisest raseduse ajal tuleks hoiduda, va juhud, kus on tegemist ägeda või potentsiaalselt eluohtliku seeninfektsiooniga ning flukonasooli kasutamine on hädavajalik ja oodatav kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Flukonasool eritub rinnapiima, kus selle kontsentratsioon on sarnane plasmakontsentratsiooniga. Flukonasooli ei tohi imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Flukonasool ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Fluconasol on üldiselt hästi talutav.

Sagedasemad kliiniliste uuringute käigus täheldatud flukonasooliga seotud kõrvaltoimed on alljärgnevad:

Närvisüsteemi häired: peavalu.

Seedetrakti häired: kõhuvalu, kõhulahtisus, meteorism, iiveldus.

Maksa- ja sapiteede häired: maksatoksisus, sh üksikud letaalsed juhud, alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, bilirubiini sisalduse tõus, SGOT ja SGPT aktiivsuse tõus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: nahalööve.

Mõnedel patsientidel, eriti neil, kes põevad eelnevalt raskeid haigusi nagu AIDS või vähktõbi, on täheldatud flukonasooli ja sellesarnaste ainetega ravi ajal neeru-, maksafunktsiooni ja vereloomehäireid (vt lõik 4.4), kuid selle kliiniline tähendus ja seos raviga ei ole teada.

Turustamisjärgselt on registreeritud järgmisi kõrvaltoimeid:

Vere ja lümfisüsteemi häired: leukopeenia, sh neutropeenia ja agranulotsütoos, trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired: anafülaksia (sh angioödeem, näotursee, kihelus, nõgestõbi).

Ainevahetus- ja toitumishäired: hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüpokaleemia.

Närvisüsteemi häired: pearinglus, krambid, maitseäistingute muutused.

Südamehäired: QT-intervalli pikenemine EKG-s, *torsade de pointes* (vt lõik 4.4).

Seedetrakti häired: düspepsia, oksendamine.

Maksa ja sapiteede häired: maksapuudulikkus, hepatiit, maksarakkude nekroos, ikterus.

Naha- ja nahaaluskoe kahjustused: alopeetsia, eksfoliativsed nahareaktsioonid, sh Steven-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise ravi on toetav ja sümptomaatiline. Kasu võib olla maoloputusest. Flukonasool eritub peamiselt uriiniga, mistõttu forsseeritud diurees peaks suurendama eliminatsioonikiirust. Flukonasool on ka teatud määral hemodialüüsiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: triasooli derivaadid

ATC-kood: J02AC01

Flukonasool on ergosterooli sünteesiks vajalike seeneensüümide selektiivne inhibiitor.

Flukonasool kuulub triasoolsete seentevastaste ravimite klassi.

Flukonasool on suu kaudu manustatav bis-triasooli tüüpi seentevastane ravim. Ravimile tundlike seente puhul põhineb toimemehhanism seente tsütokroomi P-450 sõltuvate ensüümide inhibeerimisel, mis mõjutab ergosterooli sünteesi seeneraku membraanis ning viib membraaniga seotud funktsioonide häirimiseni. Flukonasool on efektiivne järgmiste mükoside korral, mille tekitajateks on *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* sp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton* sp., *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium* sp. ja *Trichophyton* sp. Ravimile on resistentsed mõned *Candida* liigid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub flukonasool hästi. Biosaadavus on 90% või enam kui veenisisesel manustamisel. Tervetel vabatahtlikel on pärast 400 mg suukaudse annuse manustamist kirjeldatud keskmist maksimaalset plasmakontsentratsiooni 6,72 mikrogrammi/ml. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 1...2 tundi pärast suukaudset manustamist ning plasmakontsentratsioon on proportsionaalne annusega vahemikus 50...400 mg. Korduv manustamine viib maksimaalse plasmakontsentratsiooni suurenemiseni, tasakaalukontsentratsioon saabub 6...10 päeva jooksul. Löökkannuse kasutamine tähendab, et tasakaalukontsentratsioon saabub 2 päeva jooksul.

Jaotumine

Flukonasool jaotub ulatuslikult, jaotusruumala on lähedane organismi veesisaldusele. Liigesevedelikus, rinnapiimas, süljes, rögas, peritoneaalvedelikus ja tupeeritises on flukonasooli kontsentratsioon sarnane plasmakontsentratsiooniga. Ravimi kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus on 50...90% plasmakontsentratsioonist, isegi ajukelmepõletiku puudumisel.

Seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 12%.

Eritumine

Flukonasool eritub peamiselt uriiniga, 80% või enam eritub muutumatul kujul. Ligikaudu 11% eritub metaboliitidena. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi ning see pikeneb neerufunktsiooni häirete korral. Flukonasool on dialüüsitav.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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.

Mutageensus

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

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, ehkki suukaudse annuse 20 mg/kg korral hilines veidi sünnitus. Rottidel läbiviidud perinataalses uuringus 5, 20 ja 40 mg/kg annustega intravenoosselt täheldati mõnedel emasloomadel annuste 20 mg/kg (ligikaudu 5...15-kordne soovituslik inimannus) ja 40 mg/kg korral düstootsias ja sünnitustegevuse pikenemist, mida ei esinenud aga annusel 5 mg/kg. Kõrvalekalded sünnitustegevuses kajastusid surnult sündide väheses saagemises 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,
Eelzelatiniseeritud maisitärklis,
Kolloidne ränidioksiid, veevaba,
Naatriumlaurüülsulfaat,
Magneesiumstearaat.

Kapsli kest:

50 mg:
Karmosiin (E122)
Patentsinine V (E131)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin

150 mg:
Patentsinine V (E131)
Titaandioksiid (E171)

Želatiin

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumfoolium-polüvinüülkloriid või alumiinium-alumiinium blisterpakendid.

Pakendi suurused:

Fluconazole Medochemie, 50 mg: 7 kapslit

Fluconazole Medochemie, 150 mg:

Alumiinium-alumiinium blistris 1 või 2 kapslit

Alumiiniumfoolium-polüvinüülkloriid blistris 4 või 10 kapslit.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd

1-10 Constantinoupoleos Street

3011 Limassol

Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBRID

50 mg: 613208

150 mg: 613308

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.01.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2014