

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fluconazole Claris, 2mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahust sisaldab 2 mg flukonasooli.

Üks 100 ml viaal/kott sisaldab 200 mg flukonasooli.

INN: *Fluconazolum*

Abiained: Üks 100 ml viaal sisaldab 15,4 mmol naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pärmseente (*Candida* ja *Cryptococci*) poolt tekitatud seennakkuste ravi:

- a) Süsteemsed kandidoosid: kandidoemia, kandiduuria, dissemineerunud kandidoos ja teised invasiivsete *Candida*-infektsioonide vormid. Siia kuuluvad peritoneumi, endokardi ning pulmonaalsed ja kuseteede infektsioonid. Flukonasooli võib manustada pahaloomuliste haigustega patsientidele, intensiivravipatsientidele ja tsütotoksilist kemoteraapiat või immunosupressante saavatele patsientidele.
- b) Rasked limaskestade kandidoosid:
 - rasked orofarüngaalsed ja ösofageaalsed kandidoosid
 - rasked mitteinvasiivsed bronhopulmonaalsed kandidoosid (ülemiste hingamisteede limaskestas).
- c) Krüptokokkmeningiit. Normaalse immuunsüsteemiga ja immuunpuudulikkusega (nt AIDSi-haiged, organtransplantatsiooni järgselt) patsientide ravi. Suukaudse flukonasooli kasutamine säilitusravis krüptokokkinfektsiooni retsidiivi vältimiseks AIDSi-haigetel.

Seentevastaste ravimite määramisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid ravijuhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Flukonasooli ööpäevane annus sõltub infektsiooni iseloomust ja raskusastmest, haigust põhjustava patogeeni(de) tundlikkusest ja patsiendi vanusest, kehakaalust ja neerufunktsioonist. Ravikuuri kestvus sõltub haiguse raskusest ja kliinilisest kulust.

Flukonasool on saadaval ka suukaudsete ravimvormidena. Patsient tuleb intravenoosselt ravilt üle viia suukaudsele niipea, kui see on võimalik. Üleminekul parenteraalselt manustamiselt suukaudsele manustamisele ei ole vajadust ööpäevast annust muuta.

Fluconazole Claris, 2mg/ml infusioonilahus väljastatakse lahustatuna 0,9%-lises naatriumkloriidilahuses, kusjuures iga 200 mg (100 ml) pudel sisaldab 15,4 mmol Na⁺ ja Cl⁻ (vt ka lõik 4.4).

Kasutamine täiskavanutel

1) Süsteemne kandidoos

Tavapärane algannus on 400...800 mg flukonasooli üks kord ööpäevas ravi esimesel päeval. Ravi jätkatakse seejärel annusega 200 mg flukonasooli üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust suurendada 400 mg flukonasoolini kogu ravikuuri vältel.

Ravi kestus sõltub kliinilisest efektist. Ravi tuleb jätkata kuni laboratoorsed analüüsid näitavad aktiivse seeninfektsiooni taandumist. Ravi ebapiisav pikkus võib põhjustada haiguse taastekke.

Raske kandiduuria.

100 mg flukonasooli üks kord ööpäevas.

Ravikuuri pikkus on 14...30 päeva.

2) *Rasked limaskestade kandidoosid*

- rasked orofarüngaalsed kandidoosid

100 mg flukonasooli üks kord päevas.

Ravikuuri pikkus on 7...14 päeva.

- rasked ösofageaalsed kandidoosid:

100 mg flukonasooli üks kord ööpäevas.

Ravikuuri pikkus on 14...30 päeva.

- rasked, mitteinvasiivsed bronhopulmonaalsed kandidoosid:

100 mg flukonasooli üks kord ööpäevas.

Ravikuuri pikkus on 14...30 päeva.

3) *Krüptokokkmeningiit*

Krüptokokkmeningiidi ravi

Tavapärane algannus on 400 mg flukonasooli üks kord ööpäevas ravi esimesel päeval. Ravi jätkatakse seejärel annusega 200 mg flukonasooli üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust suurendada 400 mg flukonasoolini kogu ravikuuri vältel.

Krüptokokkmeningiidi profülaktika

Krüptokokkmeningiidi retsidiivide vältimiseks AIDS-iga patsientidel soovitatakse säilitusravi annuseid 100...200 mg flukonasooli ööpäevas. Krüptokokkmeningiidi profülaktikat võib läbi viia ka suukaudse flukonasooliga.

Praeguseks on kogemusi kuni 25-kuulise raviperioodiga.

Kasutamine eakatel patsientidel

Kui ei ole neerufunktsiooni kahjustust, soovitatakse tavalisi annuseid. Neerufunktsiooni kahjustuse korral (kreatiniini kliirens <50 ml/min) kohandatakse annused alljärgnevalt toodud juhiste järgi neerufunktsiooni langusega patsientide jaoks.

Kasutamine lastel

Sarnaselt täiskasvanutel kulgevate infektsioonidega, põhineb ravikuuri pikkus kliinilisel ja mükoloogilisel ravivastusel. Flukonasooli manustatakse ühekordse annusena ööpäevas.

Neerufunktsiooni häiretega lastel tuleb ööpäevast annust vähendada vastavalt allpool toodud täiskasvanute kohta käivatele juhistele, vt *annustamine lõigus “Kasutamine neerufunktsiooni häiretega patsientidel”*

Üle 4-nädala vanused lapsed

Flukonasooli soovitatav annus limaskestade raskete kandidooside korral on 3 mg/kg ööpäevas. Esimesel päeval võib tasakaalukontsentratsiooni kiireks saavutamiseks kasutada löökanust 6 mg/kg. Süsteemsete kandidooside ja krüptokokkinfektsiooni raviks on sõltuvalt haiguse raskusest soovitatav annus 6...12 mg/kg ööpäevas.

Lastel ei tohi ületada maksimaalset annust 400 mg ööpäevas.

Lapsed vanusega 4 nädalat ja nooremad

Vastsündinutel on flukonasooli eritumine aeglane. Esimesel kahel elunädalal on annus (mg/kg) sama, mis vanematel lastel, kuid manustada tuleb iga 72 tunni järel. Kolmandal ja neljandal elunädalal on annus sama, kuid manustada tuleb 48 tunni järel. Sellise annustamise toetamiseks ajalistel vastsündinutel on olemas vähe farmakokineetilisi andmeid (vt lõik 5.2).

Kahel esimesel elunädalal ei tohi lastel ületada maksimaalset annust 12 mg/kg iga 72 tunni järel. 3. ja 4. elunädalal ei tohi lastel ületada maksimaalset annust 12 mg/kg iga 48 tunni järel.

Flukonasooli farmakokineetikat neerupuudulikkusega lastel ei ole uuritud.

Kasutamine neerufunktsiooni häiretega patsientidel

Flukonasool eritub peamiselt muutumatul kujul uriiniga. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele (sh lapsed), kes saavad Fluconazole Claris 2mg/ml infusioonilahuse korduvannuseid, manustatakse esimesel päeval tavaline soovitatav annus (vastavalt näidustusele). Pärast algannust tuleb, olenevalt näidustusest, muuta ööpäevast annust vastavalt alljärgnevale tabelile:

<i>Kreatiniini kliirens (ml/min)</i>	Annustamise intervall Ööpäevane annus
>50	24 tundi (tavaline annus)
≤ 50	48 tundi või ½ tavalisest päevaannusest
Dialüüsi patsiendid	Üks annus pärast igat dialüüsi protseduuri

Manustamisviis

Intravenoosse infusiooni kiirus ei tohi ületada 10 ml/min. Infusioonilahus on koheseks kasutamiseks valmis, lahjendamine ei ole vajalik. Lastel ei tohi intravenoosse infusiooni kiirus ületada 5 ml/min.

Fluconazole Claris 2mg/ml infusioonilahus sobib koos järgmiste lahustega:

- a) 20% glükoosi lahus
- b) Ringeri lahus
- c) Ringerlaktaadi lahus
- d) 1% kaaliumkloriidi lahus 5% glükoosilahuses
- e) 4,2% naatriumkarbonaadi lahus
- f) Füsioloogiline lahus

Fluconazole Claris 2 mg/ml infusioonilahust võib infundeerida infusioonisüsteemis ühega nimetatud lahustest.

Kuigi spetsiifilisi sobimatusi ei ole teada, ei tohi Fluconazole Claris 2mg/ml infusioonilahust segada teiste infusiooniravimitega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus flukonasooli, teiste asooliderivaatide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes. Mitmete koostoimeuuringute põhjal on 400 mg või suuremate korduvate flukonasooli ööpäevaste annuste manustamine samaaegselt terfenadiiniga vastunäidustatud.

Flukonasooli ei tohi manustada koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli ja metaboliseeruvad CYP3A4 kaudu, nt tsisapriid, astemisool, pimosiid ja kinidiin (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mõnedel patsientidel, eriti tõsise kaasuva haigusega, nagu AIDS või vähktõbi, on täheldatud flukonasoolravi ajal kõrvalekaldeid hematoloogilises, maksa-, neeru ja teistes biokeemilistes funktsioonides, kuid kliiniline tähtsus ja seos flukonasoolraviga ei ole teada. Tuleb jälgida hoolikalt laborianalüüside vastuseid.

Mõningaid asoole, sh flukonasooli, on seostatud QT intervalli pikenemisega elektrokardiogrammil. Turuletulekujärgsel perioodil on flukonasooli saavatel patsientidel teatatud väga harva QT intervalli pikenemisest ning *Torsade de pointes*'e tekkest. Kuigi flukonasooli seost QT intervalli pikenemisega ei ole täielikult tõestatud, tuleb flukonasooli kasutada siiski ettevaatusega arütmiaeelsete seisundite korral nagu:

- kaasasündinud või omandatud QT intervalli pikenemine,
- kardiomüopaatia, eriti juba olemasoleva südamepuudulikkuse korral,
- siinus-bradükardia,
- olemasolevad sümptomaatilised arütmiaid,
- samaaegne kasutamine ravimitega, mis ei metaboliseeru CYP3A4 toimel, kuid teadaolevalt põhjustavad QT intervalli pikenemist,
- elektrolüütide tasakaaluhäired nagu hüpokaleemia.

Hepatotoksilisus

Maksafunktsiooni näitajate jälgimine

Patsiente, kellel ravi ajal flukonasooliga tekivad maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded, tuleb hoolikalt jälgida, et vältida raskema maksakahjustuse teket. Ravi flukonasooliga tuleb viivitamatult katkestada, kui kliinilised nähud viitavad sellele, et on tekkimas maksakahjustus. Väga harva on patsientidel, kes on surnud raske haiguse tagajärjel ja saanud mitmekordsete annustena flukonasooli, esinenud surmajärgseid leide, sealhulgas maksanekroosi. Need patsiendid said samaaegselt ja korduvalt ravimeid, mõned neist olid potentsiaalselt hepatotoksilised ja/või esines neil raske haigus, mis võis ise põhjustada maksanekroosi.

Flukonasooliga seotud maksatoksilisuse korral ei ole täheldatud selget seost flukonasooli ööpäevase koguanuse suuruse, ravi kestuse, patsiendi soo ega vanuse vahel; kõrvalekalded on tavaliselt olnud pöörduvad flukonasoolravi katkestamisel.

Kuna põhjuslikku seost flukonasooliga ei saa välistada, tuleb patsiente, kellel tekivad flukonasoolravi ajal kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates jälgida seoses tõsisema maksakahjustuse arenemise ohuga. Flukonasoolravi tuleb katkestada, kui ravi ajal tekivad maksahaiguse kliinilised nähud või sümptomid.

Nahareaktsioonid

Harva on patsientidel flukonasoolravi ajal arenenud eksfoliatiivsed nahareaktsioonid nagu näiteks Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. AIDS'i haigetel esineb raskeid nahareaktsioone paljudele ravimitele sagedamini. Kui patsiendil, kellel ravitakse pindmist seeninfektsiooni, tekib lööve mida võib seostada flukonasooliga, tuleb ravi katkestada. Kui invasiivset/süsteemset seeninfektsiooni põdeval patsiendil areneb nahalööve, tuleb teda tähelepanelikult jälgida ning villiliste nahakahjustuste või multiformse erüteemi tekkimisel flukonasoolravi katkestada. Nagu asoolide puhul, on harva teatatud anafülaksia tekkimisest (vt lõik 4.8).

Flukonasool on tugev CYP2C9 inhibiitor ja mõõdukas CYP3A4 inhibiitor. Jälgida tuleks neid flukonasooli saavaid patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise vahemikuga CYP2C9 ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastunäidustatud kombinatsioonid

- Kombinatsioonid järgmiste ravimitega on vastunäidustatud:

Astemisool

Samaaegsel flukonasooli ja astemisooli kasutamisel võib astemisooli kliirens väheneda. Astemisooli plasmasisalduse tõusu tõttu võib tekkida QT-intervalli pikenemine ning harvadel juhtudel *Torsade de pointes*. Flukonasooli ja astemisooli samaaegne kasutamine on vastunäidustatud.

Tsisapriid (CYP3A4 substraat)

Flukonasooli ja tsisapriidi koosmanustamisel on teatatud südame kõrvaltoimetest (sh *Torsade de pointes*). Kontrollitud uuringus leiti, et samaaegne 200 mg flukonasooli üks kord ööpäevas ning 20 mg tsisapriidi neli korda ööpäevas kasutamine suurendasid tsisapriidi sisaldust plasmas märkimisväärselt ning pikendasid QT intervalli. Samaaegne ravi flukonasooli ja tsisapriidiga on vastunäidustatud.

Pimosiid

Kuigi *in vitro* ja *in vivo* uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasooli ja pimosiidi koosmanustamine pärssida pimosiidi metabolismi. Pimosiidi plasmasisalduse tõusu tõttu võib tekkida QT-pikenemine ning harvadel juhtudel *Torsade de pointes*. Flukonasooli ja pimosiidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud.

Erütromütsiin

Flukonasooli ja erütromütsiini kooskasutamisel võib suurened kardiotoksilisus (QT-intervalli pikenemine, *Torsades de Pointes*) ning selle tagajärjel tekkida südame äkksurm. Sellist ravimikombinatsiooni tuleks vältida.

Terfenadiin (CYP3A4 substraat)

Kuna patsientidel, kes samaaegselt terfenadiiniga kasutasid asooliühendeid, on esinenud raskeid südame rütmihäireid sekundaarselt QTc-intervalli pikenemisega, viidi läbi koostoime uuringud. Ühes uuringus, kus flukonasooli kasutati annuses 200 mg ööpäevas, ei tekkinud QTc-intervalli pikenemist. Teises uuringus, kus flukonasooli kasutati annustes 400 mg ja 800 mg ööpäevas, ilmnes, et flukonasool annuses 400 mg või rohkem ööpäevas suurendab oluliselt terfenadiini taset plasmas, kui neid kahte ravimit kasutatakse samaaegselt. Terfenadiini kasutamine samaaegselt flukonasooliga annustes 400 mg või rohkem on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Samaaegsel kasutamisel flukonasooliga annustes alla 400 mg ööpäevas, tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

-Ravimid, mis mõjutavad flukonasooli metabolismi:

Hüdroklorotiasiid

Samaaegne hüdroklorotiasiidi korduv manustamine võib suurendada flukonasooli sisaldust plasmas; kuid sellegipoolest ei ole vaja flukonasooli annust muuta.

Rifampitsiin (CYP450 indutseerija)

Flukonasooli ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel vähenes flukonasooli plasmasisaldus ja lühenes poolväärtusaeg. Patsientidel, kes saavad samaaegselt rifampitsiini, tuleks kaaluda flukonasooli annuse suurendamist.

- Flukonasooli toime teiste ravimite metabolismile:

Märkus:

Flukonasool on tsütokroom P450 (CYP) isoensüüm 2C9 võimas pärssija ja mõõdukas CYP3A4 pärssija. Lisaks alltoodud kirjeldatud koostoimetele on olemas risk teiste CYP2C9 või CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite sisalduse tõusuks plasmas (näiteks ergotalkaloidid, HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, kinidiin), kui neid manustatakse samaaegselt flukonasooliga. Seetõttu tuleb nende kombinatsioonide kasutamisel patsiente hoolikalt jälgida. Tänu flukonasooli pikale poolväärtusajale võib toime püsida 4...5 päeva pärast ravi lõppu.

Alfentaniil (CYP3A4 substraat)

Koostoimeuuringus täheldati samaaegsel manustamisel flukonasooliga alfentaniili kliirensi ja jaotusruumala vähenemist ning poolväärtusaja ($T_{1/2}$) pikenemist. Võimalik toimemehhanism on flukonasooli CYP3A4 pärssimine. Vajalik võib olla alfentaniili annuse kohandamine.

Amitriptüliin/Nortriptüliin

Flukonasooli samaaegne manustamine amitriptüliiniga või selle aktiivse metaboliidi nortriptüliiniga, põhjustab amitriptüliini, 5-nortriptüliini ja S-amitriptüliini kontsentratsioonide tõusu seerumis. See võib viia amitriptüliini toksilisuse suurenemiseni (tritsükliliste antidepressantide toksilisus). On vajalik jälgida amitriptüliini taset seerumis ja vajadusel korrigeerida annust.

Antikoagulandid (CYP2C9 substraat)

Koostoime uuringus põhjustas flukonasool protrombiiniaja pikenemist (12%) pärast varfariini manustamist tervetele meestele.

Sarnaselt teiste asoolidega, on turuletulekujärgselt täheldatud hemorraagiaid (verevalumid, ninaverejooks, seedetrakti verejooks, hematuuria ja veriroe) seoses protrombiiniaja pikenemisega patsientidel, kes said samaaegselt varfariini ja flukonasooli. Kumariini tüüpi antikoagulante saavatel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida protrombiiniaega. Vajalik võib olla varfariini annuse kohandamine.

Lühitoimelised bensodiasepiinid (CYP3A4 substraadid)

Pärast midasolaami suukaudset manustamist põhjustas flukonasooli manustamine midasolaami kontsentratsiooni märkimisväärse tõusu seerumis ja ravimi toimete olulist tugevnemist. Need toimed näivad olevat rohkem väljendunud pärast flukonasooli suukaudset manustamist võrreldes intravenoosse manustamisega. Kui flukonasoolravi saaval patsiendil osutub vajalikuks samaaegne ravi mõne bensodiasepiiniga, tuleb kaaluda bensodiasepiini annuse vähendamist ning patsiendi adekvaatset jälgimist. Flukonasool suurendab triasolaami metabolismi inhibeerides selle AUC-d (üksikannus) ligikaudu 50%, Cmax-i 20...32% ning suurendab $t_{1/2}$ -d 25...50 %. Vajalik võib olla triasolaami annuse kohandamine.

Kaltsiumikanalite blokaatorid (CYP3A4 substraadid)

Tiasoolsed seentevastased ravimid, nt nagu flukonasool, pärsvad maksa CYP3A4 isoensüümi; see on ensüüm, mis osaleb mõnede dihidropüridiini rühma kuuluvate kaltsiumi antagonistide (sh nifedipiin,

isradipiin, nikardipiin, amlodipiin ja felodipiin) metabolismis. Kirjanduses võib leida andmeid, ulatuslikest perifeersetest tursetest ja/või kaltsiumi antagonistide suurenenud sisaldusest, kui samaaegselt kasutatakse itrakonasooli ja felodipiini, isradipiini või nifedipiini. Taolist koostoimet võib eeldada ka teiste kombinatsioonide kasutamisel. Tuleb kaaluda kaltsiumikanali blokaatori annuse vähendamist või ravimi ärajätmist. Kaltsiumikanalite blokaatorite samaaegsel kasutamisel tekkivad kõrvaltoimed on vertiigo, hüpotensioon, peavalu, näopunetus.

Karbamasepiin (CYP3A4 substraat)

Flukonasool pärssib karbamasepiini metabolismi ning täheldatud on karbamasepiini sisalduse 30% tõusu seerumis. Oht on karbamasepiini toksilisuse tekkeks. Vajalik võib olla karbamasepiini annuste kohandamine, olenevalt kontsentratsiooni näitajatest/toimest.

Tselekoksiib (CYP2C9 substraat)

Flukonasooli (200 mg ööpäevas) ja tselekoksiibi (200 mg ööpäevas) samaaegsel manustamisel suurenesid tselekoksiibi C_{max} ja AUC vastavalt 68 ja 134 %. Flukonasooliga kombinatsioonis võib olla vajalik pool tselekoksiibi annusest.

Halofantriin (CYP3A4 substraat)

Flukonasool võib suurendada halofantriini sisaldust plasmas seoses CYP3A4 pärssiva toimega.

HMG CoA reduktaasi inhibiitorid (CYP2C9 substraat või CYP3A4 substraat)

Müopaatia ja rabdomüolüüsi risk tõuseb, kui flukonasooli manustatakse koos CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, nagu atorvastatiin ja simvastatiin või CYP2C9 vahendusel metaboliseeritava fluvastatiiniga. Kui samaaegne ravi on vajalik, tuleb patsienti jälgida müopaatia ja rabdomüolüüsi sümptomite osas ning jälgida kreatiniini kinaasi. HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid tuleb ära jätta, kui täheldatakse märkimisväärset kreatiniini kinaasi tõusu või diagnoositakse või kahtlustatakse müopaatia/rabdomüolüüsi.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Farmakokineetika koostoimete uuringutes suukaudsete rasestumisvastaste ravimite ja flukonasooli korduvate annustega saadi järgmised tulemused: 50 mg flukonasooli ööpäevas ei mõjutanud ühegi hormooni kontsentratsiooni või kineetikat, kuid annuse 200 mg ööpäevas kasutamisel suurenesid etinüülöstradioli ja levonorgestreeli AUC-d vastavalt 40% ja 24% võrra. Seega selliste flukonasooli annuste korduvad manustamised ei mõjuta tõenäoliselt kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ainete toimet. Flukonasooli kasutamisel 300 mg üks kord nädalas suurenesid etinüülöstradioli ja noretindrooli AUC-d vastavalt 24% ja 13% võrra.

Losartaan (CYP2C9 substraat)

Et flukonasool pärssib CYP2C9-t, väheneb losartaani muundumine tema aktiivseks metaboliidiks (E-3174), millest tuleneb enamik losartaanraviga tekkivast angiotensiin II retseptori antagonismist. Patsiendi vererõhku tuleb pidevalt jälgida.

Metadoon (CYP3A4 substraat)

Flukonasool võib suurendada metadooni sisaldust seerumis. Vajalik võib olla metadooni annuseid kohandada.

Fenütoiin (CYP2C9 substraat)

Flukonasooli korduv manustamine fenütoiiniga võib põhjustada fenütoiini kliiniliselt märkimisväärse seerumisisalduse tõusu. Kui mõlema ravimi samaaegne tarvitamine on vajalik, tuleb jälgida fenütoiini plasmakontsentratsiooni ja korrigeerida fenütoiini annust nii, et ravimi tase püsiks terapeutilisel tasemel.

Teofülliin

Platseebokontrolliga koostoime uuringus põhjustas flukonasooli manustamine annuses 200 mg 14 päeva jooksul teofülliooni keskmise plasmakliirensi languse 18% võrra. Suurte teofülliooniannustega ravitavaid patsiente või patsiente, kellel on muul põhjusel suurem risk teofülliooni toksilisuse tekkeks, tuleb seoses samaaegse flukonasoolraviga hoolikalt jälgida teofülliooni toksilisuse sümptomite suhtes ja toksilisuse nähtude tekkimisel tuleb ravi korrigeerida.

Kemoterapeutikumid

Rifabutiin (CYP3A4 substraat)

Flukonasooli samaaegsel manustamisel rifabutiiniga võib suureneda rifabutiini tase seerumis, mis põhjustab uveiiti.

Patsiente, kes saavad samaaegselt rifabutiini ja flukonasooli, tuleb hoolikalt jälgida.

Trimetrekstaat

Ravimpreparaadid, mis pärsvad P450 ensüümsüsteemi (nagu flukonasool), võivad põhjustada koostoimeid, mis suurendavad trimetreksaadi plasmakontsentratsioone. Kui kliiniliselt võimalik, tuleb trimetreksaadi ja flukonasooli samaaegset kasutamist vältida. Kui neid ravimeid manustatakse samaaegselt, tuleb jälgida trimetreksaadi taset seerumis ja trimetreksaadi toksilisuse ilminguid (luuüdi supressioon, neeru- ja maksafunktsiooni häire, mao-seedetrakti haavandumine).

Zidovudiin

Kahest uuringust on ilmnenu zidovudiini taseme tõusu, mis tõenäoliselt tuleneb zidovudiini muundumise vähenemisest tema peamiseks metaboliidiks. Ühes uuringus määrati zidovudiini tasemed AIDS'i ja AIDS'iga seotud kompleksiga patsientidel (*ARC patients*) enne ja pärast flukonasooli 200 mg ööpäevase annuse manustamist 15 päeva vältel. Täheldati märkimisväärtset (20%) zidovudiini kontsentratsioonikõvera-aluse pindala (AUC) suurenemist. Teises randomiseeritud, kahe-perioodilises kahe ravikuuriga uuringus vaadeldi zidovudiini taset HIV-nakatunud patsientidel. Kahel perioodil said patsiendid 21-päevase ajalise intervalliga seitsme päeva jooksul zidovudiini 200 mg iga kaheksa tunni järel kas koos flukonasooli manustamisega 400 mg ööpäevas või ilma. Zidovudiini AUC oli oluliselt (74%) suurenenud flukonasooli koosmanustamise korral. Patsiente, kes saavad sellist kombinatsiooni, tuleb jälgida zidovudiiniga seotud kõrvaltoimete ilmnemise osas.

Immunosupressandid

Tsüklosporiin (CYP3A4 substraat)

Flukonasool suurendab oluliselt tsüklosporiini AUC-d ja kontsentratsiooni. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kui tsüklosporiini annuseid selle kontsentratsiooni silmas pidades vähendada.

Prednisoon (CYP3A4 substraat)

Teatatud on ühest juhust, kus siirdatud maksaga patsienti raviti prednisooniga ja tal tekkis äge neerupealise koore puudulikkus, kui kolmekuuline flukonasoolravi katkestati. Flukonasoolravi katkestamine põhjustas eeldatavalt suurenenud CYP3A4 aktiivsuse, mis viis prednisooni metabolismi tõusule. Pikaajalise flukonasool- ja prednisoonravi korral tuleb patsienti pärast flukonasooli ärajätmist hoolikalt jälgida neerupealise koore puudulikkuse osas.

Siroliimus (CYP3A4 substraat)

Flukonasool suurendab sirolimuse sisaldust plasmas, pärssides eeldatavasti sirolimuse metabolismi CYP3A4 vahendusel ning P-glükoproteiini. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kui kohandada sirolimuse annuseid vastavalt selle toimele/kontsentratsioonidele.

Takroliimus (CYP3A4 substraat)

Flukonasooli ja takroliimuse koosmanustamisel on teatatud koostoime tekkest, mille tagajärjel suureneb takroliimuse plasmakontsentratsioon. On teatatud nefrotoksilisuse tekkest flukonasooli ja takroliimuse koosmanustamise tagajärjel.

Patsiente, kes saavad samaaegselt flukonasooli ja takroliimust, tuleb seetõttu hoolikalt jälgida.

Teised koostoimed

Amfoteritsiin B

Amfoteritsiin B ja flukonasooli samaaegsel manustamisel nii normaalsetele nakatunud kui immunosuppressante saavatele hiiretele, olid järgmised tulemused: vähene aditiivne antifungaalne toime *C.albicans* süsteemsele infektsioonile, koostoime puudumine *Cryptococcus neoformans*'i põhjustatud intrakraniaalsele infektsioonile ning kahe ravimi vaheline antagonism *A.fumigatus*'e põhjustatud süsteemsele infektsioonile. Uuringust saadud tulemuste kliiniline tähtsus ei ole teada.

Tsüklofosfamiid

Tsüklofosfamiidi ja flukonasooli kombineeritud ravi tagajärjel suureneb seerumis bilirubiini ja kreatiini hulk. Kombinatsiooni võib kasutada, kui arvestatakse suurenenud seerumi-bilirubiini ja seerumi-kreatiiniiniga seotud riske.

Asitromütsiin

Avatud, randomiseeritud 3-suunalises ristuvast uuringus hinnati 18-l vabatahtlikul suukaudselt manustatava ühekordse 1200 mg asitromütsiini toimet suukaudselt manustatava 800 mg flukonasooli farmakokineetikale ja vastupidi. Olulised farmakokineetilised koostoimed flukonasooli ja asitromütsiini vahel puuduvad.

Fentanüül

Teatatud on ühest surmaga lõppenud juhust, mis võib olla seotud fentanüüli ja flukonasooli koostoimetega. Arvatavasti suri patsient fentanüüli mürgistusse. Peale selle näitas randomiseeritud ristuv uuring 12 vabatahtlikuga, et flukonasool pikendab fentanüüli eliminatsiooni märkimisväärselt. Fentanüüli kontsentratsiooni tõus võib põhjustada hingamise pärssumist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Flurbiprofeeni manustamisel koos flukonasooliga suurenesid flurbiprofeeni C_{max} ja AUC vastavalt 23 ja 81%, võrreldes flurbiprofeeni üksi manustamisega. Sarnaselt suurenesid ratseemilise ibuprofeeni (400 mg) manustamisel koos flukonasooliga farmakoloogiliselt aktiivse isomeeri [S-(+)-ibuprofen] C_{max} ja AUC vastavalt 15 ja 82%, võrreldes ratseemilise ibuprofeeni üksi manustamisega.

Kuigi seda ei ole täpselt uuritud, suurendab flukonasool potentsiaalselt teiste, CYP2C9 poolt metaboliseeruvate MSPVA-de (nt naprokseen, lornoksikaam, meloksikaam, diklofenak) süsteemset imendumist. Soovitav on MSPVA-dega seotud kõrvaltoimete ja toksilisuse sageda jälgimine. Vajalik võib olla MSPVA-de annuste kohandamine.

Sakvinaviir

Flukonasool suurendab sakvinaviiri AUC-d ligikaudu 50%, C_{max} ligikaudu 55% ning vähendab sakvinaviiri kliirensit ligikaudu 50%, seda seoses sakvinaviiri maksas aset leidva CYP3A4 metabolismi pärssimisega ning P-glükoproteiini inhibeerimisega. Vajalik võib olla sakvinaviiri annuste kohandamine.

Sulfonüüluuread

On näidatud, et flukonasool pikendab tervetel vabatahtlikel samaaegselt manustatud suukaudse sulfonüüluurea (nt kloorpropamiid, glibenklamiid, glipitsiid ja tolbutamiid) plasma poolväärtusaega. Samaaegse ravi korral on soovitatav veresuhkrut sagedamini jälgida ning sulfonüüluurea annuseid vastavalt vähendada. Flukonasooli ja suukaudsete sulfonüüluureate koosmanustamine diabeetikutele on lubatud, kuid arvesse tuleb võtta hüpoglükeemilise episoodi tekkevõimalust.

Vinca-alkaloidid

Kuigi uuringuid ei ole tehtud, võib flukonasool suurendada vinca-alkaloidide (nt vinkristiin ja vinblastiin) sisaldust plasmas ning viia neurotoksilisuse tekkeni, mis on võib olla seotud CYP3A4 pärssiva mõjuga.

Vitamiin A

Tuginedes ühe patsiendi haigusjuhu teatisele, kus patsient sai kombineeritud ravi *all-trans* retiinhappega (vitamiini A happeline vorm) ja flukonasooliga, tekkisid KNS-ga seotud kõrvaltoimed *pseudotumour cerebri* näol, mis möödus flukonasoolravi katkestamisel. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kuid meeles tuleb pidada võimalikku KNS-ga seotud kõrvaltoimete teket.

Flukonasooli samaaegne kasutamine koos astemisooli või teiste CYP450 kaudu metaboliseeruvate ravimitega võib põhjustada nende ravimite kontsentratsiooni tõusu seerumis. Täpse informatsiooni puudumisel tuleb olla ettevaatlik manustades teisi ravimeid koos flukonasooliga. See on eriti oluline ravimite puhul, mis võivad põhjustada QT intervalli pikenemist. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Koostoime uuringud on näidanud, et flukonasooli imendumises ei esine kliiniliselt olulisi muutusi, kui teda võetakse suu kaudu koos toidu, tsimetidiini, antatsiididega või pärast seoses luuüdi siirdamisega tehtavat kogu keha kiiritusravi.

Arstid peaksid olema teadlikud, et ravimi koostoime uuringuid teiste ravimitega ei ole läbi viidud, kuid sellised koostoimed võivad esineda.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed mitmesaja raseda naise ravist flukonasooli standardannustega (alla 200 mg/ööpäevas), manustatuna ühekordse või korduva annusena raseduse esimesel trimestril, ei näita mingeid soovimatuid toimeid lootele.

Lastel, kelle emad said 3 kuud või kauem kestnud ravi flukonasooli suurte annustega (400...800 mg ööpäevas) koktsiidoidmükoosi puhul, on täheldatud kaasasündinud hulgi arenguhäireid (k.a brahhütsefaalia, kõrvade düsplaasia, suur eesmine lõge, puusaluu kooldumine, radio-humeraalne sünostoos). Nende toimete seos flukonasooliga ei ole selge. Loomkatsed on näidanud teratogeenset toimet.

Selle tõttu ei tohi flukonasooli kasutada raseduse ajal ning samuti fertiilsetel naistel, kes ei kasuta efektiivset kontratseptsiooni.

Imetamine

Flukonasool imendub rinnapiima, kus see saavutab sarnase kontsentratsiooni nagu plasmas. Flukonasooli kasutamise ajal ei soovitata last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Flukonasool ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimele. Siiski tuleb sõidukite juhtimisel või masinate käsitlemisel arvestada, et aeg-ajalt võib esineda uimasus või krambid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete hindamisel on kasutatud järgmist esinemissageduse klassifitseerimist:

Väga sage: ($\geq 1/10$)

Sage: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Aeg-ajalt: ($\geq 1/1,000$ $< 1/100$)

Harv: ($\geq 1/10,000$ $< 1/1,000$)

Väga harv ($< 1/10,000$), teadmata, (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Täheldatud on järgmisi kõrvaltoimeid:

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: aneemia

Harv: muutused vere vormelementides, nt leukotsütopeeniat (k.a neutropeeniat ja agranulotsütoos) ja trombotsütopeeniat. Asjakohaseid laboratoorseid parameetreid tuleb väga hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi häired

Harv: raske ülitundlikkusreaktsioon (anafülaktilised reaktsioonid, k.a angioödeem, näoturse).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Harv: hüpertriglytserideemia, hüperkolesteroleemia, hüpokaleemia.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: unetus, unisus.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu

Aeg-ajalt: peeringlus, perifeersete närvide kahjustused, treemor, krampid, maitsetundlikkuse muutused, paresteesia.

Seedetrakti häired

Sage: seedehäired, nt iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, diarröa

Aeg-ajalt: suukuivus, söögiisu puudus, kõhukinnisus, düspepsia, kõhugaasid.

Maksa ja sapiteede häired

Sage: AST, ALT ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus

Aeg-ajalt: kolestaas, kliiniliselt oluline üldbilirubiini tõus, kollatõbi, hepatotsellulaarne kahjustus

Harv: hepatiit, maksarakkude nekroos, maksapuudulikus, üksikjuhtudel letaalne lõppega. Väga hoolikalt tuleb jälgida asjakohaseid laboratoorseid näitajaid (vt lõik 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: nahalööve

Aeg-ajalt: pruuritus, suurenenud higistamine

Harv: juuste väljalangemine (alopeesia), rasked nahanähud, koos eksfoliatsiooniga, nt Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs (Lyell'i sündroom), multiformne erüteem (vt lõik 4.4).

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: müalgia.

Neerude ja kuseteede häired

On täheldatud muutusi neerufunktsiooni näitavates laborianalüüsides. Väga hoolikalt tuleb jälgida asjakohaseid laboratoorseid näitajaid (vt lõik 4.4).

Südame häired

QT intervalli pikenemine, *torsade de pointes* (vt lõik 4.4).

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: vertiigo.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: väsimus, halb enesetunne, jõuetus, palavik.

Kliinilisi kõrvaltoimeid täheldati sagedamini HI-viirusega nakatunud patsientidel võrreldes HI-viirusega nakatumata patsientidega. Siiski oli kõrvaltoimete ilmnemislaad patsientidel sarnane.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral rakendatakse sümptomaatilist toetavat ravi ja vajadusel tehakse maoloputus. Üleannustamise kohta flukonasooliga on olnud teateid ja ühel juhul tekkisid 42-aastaselt AIDSi põdeval patsiendil hallutsinatsioonid ja paranoiline käitumine pärast 8200 mg flukonasooli manustamist ilma meditsiinilise järelvalveta. Patsient hospitaliseeriti ja tema seisund normaliseerus 48 tunni jooksul.

Flukonasool eritub peamiselt uriiniga. Forsseeritud diurees suurendaks tõenäoliselt eliminatsioonikiirust. 3 tundi kestev hemodialüüs alandab taset plasmas ligikaudu 50% võrra.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli derivaadid
ATC kood: J02AC01

Toime tüüp

Flukonasool on aine, mis kuulub triasooli derivaatide gruppi. Aine on eriti efektiivne *Candida* liikide ja krüptokokkide suhtes.

Toimemehhanism

Flukonasool on kõrgelt spetsiifiline seente tsütokroom P-450 ensüümide suhtes, mis pärsib spetsiifiliselt seente ergosterooli sünteesi.

Toimespekter

Flukonasoolil on lai antimükootiline toimespekter.

Erinevates *in-vivo* loomudelites (p.o ja i.v) on flukonasool osutunud efektiivseks *Candida* liikide, *Cryptococcus* spp ja dermatofüütide poolt tekitatud pindmiste ja süsteemsete infektsioonide korral.

Candida krusei on flukonasooli suhtes resistentne. *Candida glabrata* tundlikkus on varieeruv. *Candida dubliniensis* ei ole primaarselt resistentne, kuid ilmutab tendentsi resistentsusele, peamiselt ravi ajal. Flukonasoolil puudub toime *Aspergillus*'e, *Mucor*'i, *Microsporum*'i ja *Trichophyton*' liikide suhtes või on see minimaalne.

Tõestatud on flukonasooli toime endeemiliste mükoosidega loomadel, mille tekitajateks on *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* ja *Histoplasma capsulatum* normaalsetel ja immuunpuudulikkusega loomadel.

Sarnaselt teiste asoolidega on standardiseeritud protseduuride puudumise tõttu *in vitro* testide tulemused väiksema tähtsusega kliinilise efektiivsuse ennustamisel kui *in vivo* uuringute tulemused.

Flukonasooli annused 200...400 mg ööpäevas tervetel vabatahtlikel ei omanud kliiniliselt märkimisväärset toimet endogeensete steroidide tasemele ega adrenokortikotroopsest hormoonist stimuleeritud vastusele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Flukonasooli farmakokineetilised omadused on pärast intravenooset ja suukaudset manustamist samad. Maksimaalne plasmakontsentratsioon tühja kõhu korral saavutatakse 0,5...1,5 tundi pärast annuse manustamist, kusjuures plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi. Plasmakontsentratsioon on kuni annuseni 1600 mg/ööpäevas proportsionaalne.

Pärast flukonasooli korduvat manustamist üks kord ööpäevas, saavutatakse 90% tasakaalukontsentratsioonist 4...5 päeva pärast. Jaotusruumala vastab kogu organismi veemahule. Plasmavalkudega seondumine on madal (12%).

Jaotumine

Praeguseks on teada, et flukonasool tungib hästi kõikidesse kudedesse ja kehavedelikesse. Flukonasooli kontsentratsioon süljes ja rõgas vastab plasmakontsentratsioonile. Seeninfektsioonist põhjustatud meningiidiga patsientidel on flukonasooli kontsentratsioon tserebrospinaalses vedelikus ligikaudu 80% vastavast plasmakontsentratsioonist.

Sarvkestas, epidermises ning higis on flukonasooli kontsentratsioon kõrgem kui seerumis, kusjuures flukonasool akumulereb eriti sarvkestas. Annuses 50 mg ööpäevas oli flukonasooli kontsentratsioon 12 päeva pärast ravi lõpetamist 73 µg/g ning 7 päeva pärast ravi lõpetamist oli see 5,8 µg/g.

Metabolism/eliminatsioon

Ringlevaid metaboliite ei ole kindlaks tehtud. Peamine eritustee on renaalne, ligikaudu 80% sisse võetud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Flukonasooli kliirens on proportsionaalne kreatiniini kliirensiga.

Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on normaalse neerufunktsiooniga isikutel ligikaudu 30 tundi, ulatudes vahemikus 20...50 tunnini. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg pikeneb neerufunktsiooni häiretega isikutel 98...125 tunnini (kreatiniini kliirens <20 ml/minutis).

Pikk plasma poolväärtusaeg loob võimaluse ühekordse annusega raviks kõikide seeninfektsiooni näidustustel.

Farmakokineetika lastel

Farmakokineetikat määrati 113 lapsega läbi viidud 5 uuringus; 2 üksikannusega uuringut, 2 korduvannusega uuringut ja üks uuring enneaegsete vastsündinutega. Ühe uuringu andmed ei olnud interpreteeritavad, sest uuringute vahel vahetati ravimvormi. Täiendavad andmed saadi kaasuuringust.

Lastel on teatatud järgmistest farmakokineetilistest andmetest (keskmine [%CV]):

Vanus	Annus (mg/kg)	Kliirens (ml/min/kg)	Poolväärtusaeg (tundides)	C _{max} (µg/ml)	Jaotusruumala (tasakaalukontsentratsioonil) Vd _{ss} (L/kg)
9 kuud...13 aastat	Ühekordne suukaudne 2 mg/kg	0,40 (38%) n = 14	25,0	2,9 (22%) n = 16	--
9 kuud...13 aastat	Ühekordne suukaudne 8 mg/kg	0,51 (60%) n = 15	19,5	9,8 (20%) n = 15	--
5...15 aastat	Korduv i.v.	0,49	17,4	5,5	0,722

	2 mg/kg	(40%) n = 4		(25%) n = 5	(36%) n = 4
5...15 aastat	Korduv i.v. 4 mg/kg	0,59 (64%) n = 5	15,2	11,4 (44%) n = 6	0,729 (33%) n = 5
5...15 aastat	Korduv i.v. 8 mg/kg	0,66 (31%) n = 7	17,6	14,1 (22%) n = 8	1,069 (37%) n = 7

Pärast 2...8 mg/kg flukonasooli manustamist lastele vanuses 9 elukuud kuni 15 aastat leiti AUC 38 pg.h/ml olevat 1 mg/kg annuse ühiku korral. Flukonasooli keskmine plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg varieerus vahemikus 15...18 tundi ja jaotusruumala oli pärast korduvannuseid ligikaudu 880 ml/kg. Pärast flukonasooli ühekordse annuse manustamist leiti plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg olevat kõrgem - ligikaudu 24 tundi. See on võrreldav flukonasooli eliminatsiooni poolväärtusajaga pärast ühekordse flukonasooli annuse 3 mg/kg i.v manustamist 11-päevastele kuni 11-kuustele lastele. Jaotusruumala selles vanusegrupis on ligikaudu 950 ml/kg.

Need uuringud näitasid, et vanus ei mõjuta kehakaalust lähtuvat kliirensit. Keskmine kliirens oli täiskasvanutel 0,23 (17%) ml/min/kg. Tulemused, mis saadi 5...13-aastaste laste vanusegrupis näitasid, et flukonasool võib erituda kiiremini kui täiskasvanutel. Seega võib raskete eluohtlike infektsioonide raviks vaja minna suuremaid annuseid.

Kogemused flukonasooliga vastsündinutel piirduvad farmakokineetiliste uuringutega enneaegsetel vastsündinutel. 12 enneaegselt vastsündinu (keskmine gestatsiooni aeg 28 nädalat) keskmine vanus esimese annuse manustamise ajal oli 24 tundi (vahemik 9...36 tundi) ja keskmine sünnikaal 0,9 kg (vahemik 0,75...1,10 kg). Seitse patsienti vastasid protokollile nõuetele; maksimaalselt viis flukonasooli intravenooset infusiooni annusega 6 mg/kg manustati iga 72 tunni järel. Keskmine poolväärtusaeg (tundides) 1. päeval oli 74 (vahemik 44...185), mis vähenes 7. päeval keskmiselt 53 tunnini (vahemik 30...131) ja 13. päeval 47 tunnini (vahemik 27...68). Kõvera alune pindala AUC (mikrogrammi.h/ml) oli 1. päeval 271 (vahemik 173...385) ja see suurenes 7. päevaks keskmiselt 490 (vahemik 292...734) ning vähenes 13. päevaks keskmiselt 360 (vahemik 167...566). Esimesel päeval oli jaotusruumala (ml/kg) 1183 (vahemik 1070...1470) ja see suurenes 7. päevaks keskmiselt 1184 (vahemik 510...2130) ja 13. päevaks 1328 (vahemik 1040...1680).

Enneaegsetel vastsündinutel (gestatsiooni aeg: 26...29 rasedusnädal) oli keskmine (%CV) kliirens esimese 36 tunni jooksul 0,180 (35%, n = 7) ml/min/kg ja saavutas keskmise väärtuse 0,218 (31%, n = 9) pärast 6. päeva ja keskmise väärtuse 0,333 (56%, n = 4) pärast 12. päeva. Sellele vastavalt oli poolväärtusaeg 6 päeva pärast langenud 73,6 tunnilt 53,2 tunnini ja 12 päeva pärast 46,6 tunnini.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse/üldise toksilisuse, genotoksilisuse või kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud muud kahjulikku toimet inimesele, kui on juba antud ravimi omaduste kokkuvõttes teistes lõikudes toodud.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel täheldati suurenenud hüdronefroosi ja neeruvaagna laienemise esinemissagedust, samuti oli suurenenud embrüonaalne suremus. Täheldati nii anatoomiliste variatsioonide sagenemist ja luustumise viibimist kui ka poegimise pikenemist ja düstookiat. Küülikutel tehtud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes täheldati aborte.

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. 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 luuüdi rakud, pärast flukonasooli suukaudset manustamist) ja *in vitro* (inimese lümfotsüüdid töödeldud flukonasooliga 1000 (ig/ml) ei andnud mingeid tõendeid kromosoomide mutatsioonide kohta.

Viljakuse ohustamine

Flukonasool ei mõjustanud ei isaste ega emaste rottide viljakust, keda raviti parenteraalsete annustega 5, 25 või 75 mg/kg, ehkki annuse 20 mg/kg korral hilines veidi poegimine. Rottidel läbiviidud perinataalses uuringus 5, 20 ja 40 mg/kg annustega intravenoosselt täheldati mõnedel emasloomadel annuste 20 mg/kg ja 40 mg/kg korral düstookiat ja poegimise pikenemist, mida ei esinenud aga annusel 5 mg/kg. Kõrvalekalded poegimises kajastusid surnult sündide väheses sagenemises ja poegimisjärgse elulemuse languses nende annuste korral. Mõju rottide poegimisele seletub liigspetsiifilise omadusega, mis seisneb östrogenide taseme languses flukonasooli suurte annuste toimel. Sellist hormoonide tasakaalu muutust ei ole täheldatud flukonasooliga ravitud naistel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Kuigi spetsiifilisi sobimatusi ei ole teada, ei soovitata Fluconazole Claris 2mg/ml infusioonilahust segada muude infusioonilahustega kui nendega, mis toodud lõigus 4.2.

6.3 Kõlblikkusaeg

Klaasviaal: 36 kuud.

Mitte-PVC kott: 24 kuud.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb ravim kasutada koheselt. Kui seda ei tehta, vastutab kasutamisaegse säilitamise ja tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte hoida sügavkülmas.

Hoida viaal/kott välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad klaasviaalid, suletud butüleeritud kummikorgiga, mis on kaetud alumiinium kattega ja kaitsva plastik flip-off kinnitiga.

Sildiga märgistatud mitte-PVC kott, mis sisaldab tsiprofloksatsiini lahust.

Pakendi suurus: 100ml X 1

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahus ei sisalda säilitusaineid. Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.
Mitte kasutada lekkivaid viaale või mitteselgeid lahuseid.
Silmaga nähtavaid võõrosakesi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Claris Lifesciences (UK) Limited,
Crewe Hall, Golden Gate Lodge,
Crewe, Cheshire, CW1 6UL
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

559407

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

28.09.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2010