Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/152/zolax-150-mg-2-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J02AC01

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOLAX 150 mg kapsül

(2 kapsül için)

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:
Flukonazol 150 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz	146.15 mg
Sodyum lauril sülfat	0.35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.
Beyaz, homojen bir toz içeren 1 no'lu beyaz opak sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tinea pedis, tinea korporis, tinea kruris, tinea versicolor, deri ve mukozaların kandida enfeksiyonları dahil olmak üzere dermatomikozlar ve onikomikozlarda endikedir.
Kültür ve diğer laboratuvar çalışmalarının sonuçları bilinmeden önce tedavi başlatılabilir. Bu sonuçların varlığında, tedavi gerektiği şekilde düzenlenmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Yetişkinlerde kullanımı
Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde:
Tinea pedis, korporis, kruris ve kandida enfeksiyonlarını içeren dermal endikasyonlarda önerilen doz haftada bir kez 150 mg'dır. Tedavinin süresi 2 ila 4 haftadır. *Tinea pedis* 6 haftaya varan tedavi gerektirebilir.
Tinea versicolor için önerilen doz 2 hafta için haftada bir kez 300 mg'dır. Kimi hastalarda üçüncü hafta 300 mg flukonazol gerekirken kimi hastalarda tek doz 300-400 mg yeterli olabilmektedir. Alternatif bir doz rejimi 2 ila 4 hafta boyunca, günde 50 mg'dır.
Onikomikoz için önerilen doz, haftada 150 mg tek dozdur. Tedavi, enfekte olmamış tırnağın uzayıp enfekte tırnağın yerini almasına kadar devam ettirilmelidir. Normal olarak el tırnaklarının tekrar çıkması için 3-6 ay, ayak tırnakları için 6-12 aylık bir süre gerekmektedir. Bununla birlikte tırnağın uzama süresi kişiye ve yaşa bağlı olarak değişebilmektedir. Uzun süreli kronik enfeksiyonların başarılı bir şekilde tedavisinin ardından, bazen tırnakta şekil bozuklukları kalabilir.

Uygulama şekli:

ZOLAX kapsül ağızdan alınır.
Kapsüller bütün olarak yutulmalıdır.
Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği:
Flukonazol, çok büyük oranda değişmeden idrarla atılır. Tek doz tedavide doz ayarlaması gerekmemektedir. Multipl flukonazol dozları alacak olan, çocuklar da dahil olmak üzere renal fonksiyonu bozulmuş hastalarda, 50 mg ila 400 mg'lık bir başlangıç yükleme dozu (endikasyona uygun olarak) verilmelidir. Yükleme dozundan sonra, günlük doz (endikasyona uygun olarak) aşağıdaki tabloya göre düzenlenmelidir:

Kreatinin Klerensi (ml/dak)	Önerilen doz yüzdesi
>50	%100
≤ 50 (diyalize girmeyen)	%50
Düzenli diyalize giren hastalar	Her diyaliz seansı sonrası %100

Düzenli diyalize giren hastalar her diyalizin ardından önerilen dozun %100'ünü, diyalizin olmadığı günlerde kreatinin klerenslerine göre azaltılmış doz almalıdırlar.

Karaciğer yetmezliği:
Mevcut değil.

Pediyatrik popülasyon:
16 yaşından küçük çocuklarda flukonazolün, doktor gözetimi haricinde kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
Renal bozukluk belirtilerinin olmadığı hallerde, normal doz tavsiyesi benimsenmelidir. Renal bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi < 50 ml/dak) dozaj böbrek yetmezliği bölümünde tarif edildiği gibi ayarlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Flukonazol, ilacın kendisine, bileşenlerinden herhangi birisine veya benzer azol bileşiklerine hassas olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

Multipl doz etkileşim çalışmaları sonuçlarına göre günde 400 mg veya daha yüksek miktarlarda multipl doz flukonazol alan hastalarda flukonazol ile beraber kullanılan terfenadin kontrendikedir. QT aralığını uzattığı bilinen ve CYP3 A4 enzimi aracılığıyla metabolize edilen sisaprid, astemizol, eritromisin, pimozid ve kinidin gibi diğer ilaçların birlikte uygulanması, flukonazol alan hastalarda kontrendikedir. (bkz.bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Flukonazol, karaciğer disfonksiyonu olan hastalara dikkatli biçimde uygulanmalıdır.

Özellikle AIDS ve kanser gibi ciddi, altta yatan hastalıkları olan bazı hastalarda, flukonazol ile tedavi sırasında hematolojik, hepatik, renal ve diğer biyokimyasal fonksiyon testi sonuçlarında anormallikler gözlenmiştir; fakat, klinik anlamlılık ve tedaviyle ilişki belirsizdir.

Çok nadiren, altta yatan ciddi hastalık nedeniyle ölen ve flukonazolün çoklu dozlarını alan hastalarda hepatik nekroz dahil ölüm sonrası bulgular bulunmuştur. Bu hastalar, bazılarının potansiyel olarak hepatotoksik olduğu bilinen birden fazla eşzamanlı ilaç almış ve/veya hepatik nekroza yol açabilecek altta yatan hastalıkları olmuştur. Flukonazol alan özellikle ağır tıbbi sorunları olan hastalarda nadir olarak, ölüm dahil, ciddi hepatik toksisite gözlenmiştir. Flukonazole bağlı hepatoksisite durumlarında; hastanın yaşı ya da cinsiyetiyle, tedavinin süresiyle ve toplam günlük dozla ilgili açık bir ilişki gözlenmemiştir. Flukonazol hepatotoksisitesi, genellikle tedavinin kesilmesiyle reversibl olmuştur. Flukonazol tedavisi boyunca anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanan hastalar, daha ciddi hepatik hasar gelişme riskine karşı takip edilmelidir. Flukonazol kullanımına bağlı olabilecek karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik bulgu ya da semptomlar gelişirse flukonazol kesilmelidir.

Flukonazol ile tedavi sırasında hastalarda nadiren toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu gibi döküntülü deri reaksiyonları gelişmiştir. AIDS'li hastalarda pek çok ilaca karşı şiddetli deri reaksiyonları görülme eğilimi daha yüksektir. Yüzeysel fungal enfeksiyon için tedavi edilen bir hastada flukonazole bağlı olabileceği düşünülen bir deri döküntüsü oluşursa, bu ajanla tedavi kesilmelidir. İnvaziv/sistemik fungal enfeksiyonu olan hastalarda deri döküntüsü oluşursa, bunlar yakından takip edilmeli ve büllöz lezyonlar veya eritema multiforme gelişecek olursa flukonazol kesilmelidir.

Günde 400 mg'dan az flukonazol dozları ile beraber terfenadin kullanılan hastalar dikkatlice izlenmelidir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Ender vakalarda, diğer azollerde görüldüğü gibi anaflaksi bildirilmiştir.

Flukonazol dahil bazı azoller, elektrokardiyografide QT aralığının uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası gözlem sırasında, flukonazol alan hastalarda çok nadir olarak QT aralığının uzaması ve torsade de pointes vakaları görülmüştür. Vakaların yapısal kalp hastalığı, elektrolit bozuklukları ve birlikte ilaç kullanımı gibi duruma katkısı olabilecek risk faktörleri taşıyan ciddi hastalıkları olan hastalar olduğu raporlanmıştır.

Flukonazol ve QT uzaması arasındaki ilişki tam olarak belirlenmediği halde, flukonazol, aşağıdaki gibi potansiyel olarak proaritmik durumları olan hastalarda dikkatli biçimde kullanılmalıdır:

- Konjenital veya belgelenmiş, edinilmiş QT uzaması
- Kardiyomiyopati - özellikle kalp yetmezliği var olduğunda
- Sinüs bradikardi
- Mevcut semptomatik aritmiler
- CY3A4 tarafından metabolize edilmeyen, fakat QT aralığını uzattığı bilinen eşzamanlı ilaç
- Hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozukluklar

Flukonazol, renal disfonksiyonu olan hastalara dikkatli biçimde uygulanmalıdır (ayrıca bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Flukonazol, potent CYP2C9 inhibitörü ve orta CYP3A4 inhibitörüdür. Flukonazolle ve CYP2C9 ve CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilen dar terapötik penceresi olan ilaçlarla eşzamanlı olarak tedavi edilen hastalar izlenmelidir (bkz. Bölüm 4. 5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki diğer tıbbi ürünler ile kullanımı kontrendikedir:

Sisaprid:
Flukonazol ile birlikte sisaprid uygulanan hastalarda torsade de pointes de dahil olmak üzere bazı kardiyak olaylar bildirilmiştir. Kontrollü bir çalışmada, günde bir kez 200 mg flukonazol ve günde dört kez 20 mg sisapridin birlikte uygulanmasının, sisaprid plazma düzeylerinde artışa ve QT aralığının uzamasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu vakaların çoğunda, hastaların aritmilere yatkın olduğu veya altta yatan ciddi rahatsızlıkları bulunduğu görülmektedir; ayrıca, rapor edilen olaylar ile olası bir flukonazol-sisaprid ilaç etkileşimi arasındaki ilişki belirsizdir. Bu tip etkileşimlerin potansiyel ciddiyetinden dolayı flukonazol alan hastalarda, sisaprid ile birlikte tedavi kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Terfenadin:
Terfenadin ile birlikte azol grubu antifungal ilaçları alan hastalarda QTc aralığının uzamasına sekonder olarak ciddi kardiyak disritmilerin ortaya çıkması nedeniyle etkileşim çalışmaları yapılmıştır. QTc aralığının uzadığını göstermek için günlük 200 mg'lık flukonazol dozuyla yapılan bir çalışma başarılı olmamıştır. Günde 400 mg ve 800 mg flukonazol ile yapılan bir başka çalışmada, günlük 400 mg veya daha fazla dozlarda flukonazol, beraber uygulanan terfenadinin plazma seviyelerini önemli ölçüde yükseltmiştir. Terfenadin ile beraber 400 mg veya daha fazla dozlarda flukonazol kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Günde 400 mg'dan az flukonazol dozları ile beraber terfenadin kullanılan hastalar ise dikkatlice izlenmelidir.
Eşzamanlı olarak flukonazol ve terfenadin alan hastalarda, spontan olarak rapor edilmiş palpitasyonlar, taşikardi, baş dönmesi ve göğüs ağrısı vakaları mevcuttur; bu vakalarda rapor edilen advers olaylar ile ilaç tedavisi veya altta yatan tıbbi rahatsızlıklar arasındaki ilişki belirsizdir. Bu tür bir etkileşimin potansiyel ciddiyeti nedeniyle, terfenadinin flukonazol ile kombinasyon halinde alınmaması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Astemizol:
Flukonazolün astemizolle eşzamanlı uygulaması, astemizol klerensini azaltabilir. Astemizolün plazma konsantrasyonlarında elde edilen artış, QT uzamasına ve nadiren torsade de pointes oluşumuna neden olabilir. Flukonazol ve astemizolün birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Pimozid:
İn vitro veya *in vivo* olarak incelenmediği halde, flukonazolün pimozid ile birlikte uygulanması, pimozid metabolizmasında inhibisyona yol açabilir. Pimozidin plazma konsantrasyonlarındaki artış, QT uzamasına ve nadiren torsade de pointes oluşumuna neden olabilir. Flukonazolün pimozidle birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Kinidin:
İn vitro veya in vivo çalışılmamış olmasına rağmen, flukonazolün kinidin ile birlikte uygulanması, kinidin metabolizmasında inhibisyona neden olabilir. Kinidin kullanımı, QT uzaması ve nadir olarak torsades *de pointes vakaları* ile ilişkilendirilmiştir. Flukonazolün kinidin ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Eritromisin:
Flukonazol ile eritromisinin eşzamanlı kullanımı, kardiyotoksisite (uzamış QT aralığı, torsades de pointes) ve sonuç olarak ani kalp ölümü riskini artırma potansiyeline sahiptir. Flukonazolün eritromisin ile birlikte uygulanması kontrendikedir

Aşağıdaki diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanımı önlem ve doz ayarlaması gerektirir:

Diğer tıbbi ürünlerin flukonazol üzerine etkisi
Hidroklorotiazid:
Kinetik bir etkileşim çalışmasında, flukonazol alan sağlıklı gönüllülerde birlikte çoklu dozlarda hidroklorotiazid verilmesi, flukonazol plazma seviyelerini %40 artırmıştır. Bu sınırlardaki bir etki, birlikte diüretik kullanan hastalarda flukonazol doz rejiminde bir değişiklik gerektirmez ise de, uygulayıcı hekim tarafından akılda bulundurulmalıdır.

Rifampisin:
Flukonazol ile birlikte uygulanan rifampisin, flukonazolun eğri altı alanında (EAA) %25 ve yarı-ömründe %20 azalmaya yol açmıştır. Birlikte rifampisin verilen hastalarda flukonazol dozunun artırılması düşünülmelidir.

Flukonazolün diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi
Flukonazol, sitokrom P450 (CYP) 2C9 izoenziminin potent inhibitörü ve orta CYP3A4 inhibitörüdür. Aşağıda açıklanan gözlenmiş/belgelenmiş etkileşimlere ek olarak, flukonazolle birlikte uygulanan ve CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer bileşiklerin plazma konsantrasyonunda artış riski mevcuttur. Bu nedenle, bu kombinasyonları kullanırken dikkatli olunmalı ve hastalar dikkatlice izlenmelidir. Flukonazolün enzimi inhibe etme etkisi, flukonazolün uzun yarı ömrü nedeniyle flukonazol tedavisinin kesilmesinden sonra 4-5 gün devam eder (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Alfentanil:
Bir çalışmada, flukonazolle eşzamanlı tedavi sonrasında alfentanilde yarı ömür uzamasının yanı sıra klerens ve dağılım hacminde düşüş gözlenmiştir. Olası etki mekanizması, flukonazolün CYP3A4'ü inhibe etmesidir. Alfentanilin dozunun ayarlanması gerekebilir.

Amitriptilin, nortriptilin:
Flukonazol, amitriptilin ve nortriptilinin etkisini artırır. 5-nortriptilin ve/veya S-amitriptilin, kombinasyon tedavisinin başlangıcında ve bir hafta sonra ölçülebilir. Amitriptilin/nortriptilin dozajı gerekirse ayarlanmalıdır.

Amfoterisin B:
Flukonazol ve amfoterisin B'nin enfekte, normal ve bağışıklığı zayıflatılmış farelerde eşzamanlı uygulaması, şu sonuçları göstermiştir: C. albicans ile sistemik enfeksiyonda küçük, ek antifungal etki, Cryptococcus neoformans ile intrakranial enfeksiyonda etkileşim olmaması ve A. Fumigatus ile sistemik enfeksiyonda iki ilacın antagonizmi. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Antikoagulanlar:
Etkileşim çalışmasında, sağlıklı erkeklerin varfarin kullanımından sonra flukonazol protrombin zamanını artırmıştır (%12). Pazarlama sonrası deneyimde, diğer azol antifungallerinde olduğu gibi, flukonazol ve varfarinin birlikte kullanımında, protrombin zamanının uzamasıyla ilişkili olarak kanama olayları (çürükler, epistaksis, gastrointestinal kanama, hematüri ve melena) bildirilmiştir. Kumarin tipi antikoagulan alan hastalarda protrombin zamanı dikkatlice takip edilmelidir. Varfarin dozunun ayarlanması gerekli olabilir.

Azitromisin:
18 sağlıklı bireyde gerçekleştirilen açık-etiketli, randomize, üç yönlü çapraz bir çalışmada, 1200 mg oral tek doz azitromisin ve 800 mg oral tek doz flukonazol kullanılarak, ilaçların birbirlerinin farmakokinetiği üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Flukonazol ve azitromisin arasında anlamlı bir farmakokinetik etkileşime rastlanmamıştır.

A Vitamini:
All-trans-retinoid asit (A vitamininin asit formu) ve flukonazon ile kombinasyon tedavisi alan bir hastayla ilgili vaka raporuna göre, MSS ile ilgili istenmeyen etkiler, psödotümör serebri biçiminde gelişmiştir; bu etkiler, flukonazol tedavisi kesildikten sonra kaybolmuştur. Bu kombinasyon kullanılabilir, ancak MSS ile ilgili istenmeyen etkilerin insidansı dikkate alınmalıdır.

Benzodiazepinler (Kısa etkili):
Midazolamın oral uygulamasını takiben, flukonazol, midazolam konsantrasyonunda ve psikomotor etkilerinde belirgin bir artışa yol açmıştır. Midazolam üzerine olan bu etki, flukonazolun oral uygulanmasını takiben, intravenöz uygulanan flukonazole kıyasla daha belirgin olarak görülmektedir. Flukonazol ile tedavi edilen hastalarda, beraberinde benzodiazepin tedavisi gerekliyse, benzodiazepin dozunun azaltılması düşünülmeli ve hastalar uygun şekilde izlenmelidir.

Flukonazol, triazolam (tek doz) eğri altı alanı (EAA) düzeyini yaklaşık %50, C_{maks} düzeyini %20-32, t½ düzeyini ise triazolam metabolizmasının inhibisyonu nedeniyle %25-50 oranında artırır. Triazolamın dozaj ayarlaması gerekebilir.

Endojen steroid:
Günde 50 mg flukonazol, kadınlarda endojen steroid düzeylerini etkilemez. Sağlıklı erkek gönüllülerde, günde 200-400 mg dozunun, endojen steroid düzeyleri veya ACTH (adrenokortikotropik hormon) t tarafından stimüle edilmiş cevap üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi yoktur.

Fenitoin:
Flukonazol fenitoinin hepatik metabolizmasını inhibe eder. Flukonazol ve fenitoinin birlikte kullanılması fenitoin düzeylerini klinik olarak anlamlı derecede yükseltir. Eğer bu iki ilacın birlikte kullanımı gerekiyorsa, fenitoin toksisitesini önlemek için serum fenitoin düzeyleri takip edilmeli ve terapötik düzeyleri devam ettirecek şekilde fenitoin dozu ayarlanmalıdır.

Fentanil:
Olası fentanil flukonazol etkileşimiyle ilgili bir ölümcül vaka rapor edilmiştir. Buna ek olarak, on iki sağlıklı gönüllüden oluşan randomize, çapraz bir çalışmada, flukonazolün, fentanil eliminasyonunu anlamlı düzeyde geciktirdiği ortaya konmuştur. Fentanil konsantrasyonundaki artış, solunum depresyonuna neden olabilir.

Halofantrin:
Flukonazol, CYP3A4 üzerinde inhibisyon etkisi nedeniyle halofantrin plazma konsantrasyonunu artırabilir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:
Flukonazol, atorvastatin ve simvastatin gibi CYP3A4 ile veya fluvastatin gibi CYP2C9 ile metabolize edilen HMG-Co A redüktaz inhibitörleriyle birlikte uygulandığında miyopati ve rabdomiyoliz riski artar. Eşzamanlı tedavi gerekmesi durumunda, hasta, miyopati ve rabdomiyoliz semptomları açısından gözlenmeli ve kreatinin kinaz izlenmelidir. Kreatinin kinazda belirgin bir artış gözlenmesi veya miyopati/rabdomiyoliz tanısı konması ya da bunlardan şüphelenilmesi durumunda, HMG-Co A redüktaz inhibitörleri kesilmelidir.

Karbamazepin:
Flukonazol, karbamazepinin metabolizmasını inhibe eder; serum karbamazepininde %30'luk bir artış gözlenmiştir. Karbamazepin toksisitesi oluşma riski vardır. Konsantrasyon ölçümleri/etkisine bağlı olarak karbamazepinin dozaj ayarlaması gerekebilir.

Kalsiyum kanal blokerleri:
Bazı kalsiyum kanal antagonistleri (nifepidin, isradipin, amlodipin, verapamil ve felodipin) CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Flukonazol, kalsiyum kanal antagonistlerinin sistemik maruziyetini artırma potansiyeline sahiptir. Advers olaylar için sık izleme önerilmektedir.

Losartan:
Flukonazol, losartan ile tedavi sırasında oluşan anjiyotensin II-reseptör antagonizminin çoğundan sorumlu olan aktif metabolitine (E-31 74) losartan metabolizmasını inhibe eder. Hastalar, kan basınçlarını sürekli olarak izletmelidir.

Metadon:
Flukonazol, metadonun serum konsantrasyonunu artırabilir. Metadonun dozaj ayarlaması gerekebilir.

Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar:
Flurbiprofenin Cmaks ve EAA düzeyi, tek başına flurbiprofen uygulamasına kıyasla, flukonazol ile birlikte uygulandığında sırasıyla %23 ve %81 oranında artmıştır.

Benzer şekilde, tek başına rasemik ibuprofen uygulamasına kıyasla, flukonazol, rasemik ibuprofen (400 mg) ile birlikte uygulandığında, farmakolojik olarak aktif izomerin [S-(+)-ibuprofen] C_{maks} ve EAA düzeyi sırasıyla %15 ve %82 oranında artmıştır.

Özel olarak araştırılmadığı halde, flukonazol, CYP2C9 ile metabolize edilen diğer NSAİD'lerin (örn. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak) sistemik maruziyetini artırma potansiyeline sahiptir. NSAİD'ların advers olaylar ve toksisite açısından sık izlenmesi önerilmektedir. NSAİD'ların dozaj ayarlaması gerekebilir.

Oral kontraseptifler:
Kombine oral kontraseptiflerle birlikte, çoklu dozlarda flukonazol kullanılarak, iki kinetik çalışma gerçekleştirilmiştir. Günde 200 mg flukonazol ile etinil östradiol ve levonorgestrel eğri altında kalan alanı (EAA) sırayla %40 ve %24 artarken 50 mg flukonazol çalışmasında her iki hormon seviyesinde belirgin değişme olmamıştır. Haftada bir, 300 mg flukonazol uygulanan bir çalışmada, etinil östradiol ve noretindron EAA sırasıyla % 24 ve % 13 oranlarında artmıştır. Bu nedenle, bu dozlarda, çoklu doz flukonazol kullanımının, kombine oral kontraseptiflerin etkinliği üzerine bir etkisi olması beklenmemektedir.

Prednizon:
Prednizon ile tedavi edilen karaciğer nakli yapılmış bir hastanın, flukonazol ile üç aylık tedavi kesildiğinde akut adrenal korteks yetmezliği geliştirdiğine dair bir vaka raporu mevcuttur. Flukonazolün kesilmesi, muhtemelen CYP3A4 aktivitesinde artışa neden olmuş ve bu da prednizon metabolizmasında artışa yol açmıştır. Flukonazol ve prednizon ile uzun süreli tedavi alan hastalar, flukonazol kesildiğinde adrenal korteks yetmezliği açısından dikkatlice izlenmelidir.

Rifabutin:
Flukonazol, rifabutin ile birlikte uygulandığında, rifabutinin serum konsantrasyonlarında %80'e kadar artışa sebep olan bir etkileşim oluştuğu bildirilmiştir. Flukonazol ile rifabutinin beraber uygulandığı hastalarda uveit raporları mevcuttur. Flukonazol ve rifabutini beraber kullanan hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Sakinavir:
Flukonazol, sakinavirin EAA düzeyini yaklaşık %50, Cmaks düzeyini ise yaklaşık %55 artırır ve sakinavirin hepatik metabolizmasının CYP3A4 tarafından inhibe edilmesi ve P-glikoprotein inhibisyonu nedeniyle, sakinavir klerensini yaklaşık %50 azaltır. Sakinavir dozunun ayarlanması gerekebilir.

Selekoksib:
Flukonazol (günde 200 mg) ve selekoksibin (200 mg) eşzamanlı tedavisi sırasında, elekoksibin C_{maks} ve EAA düzeyleri sırasıyla %68 ve %134 oranında artmıştır. Flukonazol ile birleştirildiğinde, selekoksib dozunun yarısı gerekebilir.

Siklofosfamid:
Siklofosfamid ve flukonazolün kombinasyon tedavisi, serum bilirubin ve serum kreatininde artışa neden olur. Kombinasyon, serum bilirubin ve serum kreatinindeki artış riskine daha fazla dikkat ederek kullanılabilir.

Siklosporin:
Böbrek nakli geçirmiş hastalar ile yapılan bir kinetik çalışmada, 200 mg/gün flukonazolun siklosporin seviyelerini yavaş bir şekilde artırdığı tespit edilmiştir.
Bununla beraber, bir diğer çoklu doz çalışmasında kemik iliği nakledilmiş hastalarda 100 mg/gün flukonazol siklosporin düzeylerini etkilememiştir. Flukonazol kullanan hastalarda, siklosporin plazma düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir. Flukonazol, siklosporinin konsantrasyonunu ve EAA düzeyini anlamlı ölçüde artırır. Bu kombinasyon, siklosporin konsantrasyonuna bağlı olarak, siklosporin dozajı azaltılarak kullanılabilir.

Sirolimus:
Flukonazol, muhtemelen sirolimus metabolizmasını CYP3A4 ve P-glikoprotein aracılığıyla inhibe ederek sirolimusun plazma konsantrasyonlarını artırır. Bu kombinasyon, etki/konsantrasyon ölçümlerine bağlı olarak, sirolimusun dozunun ayarlanmasıyla kullanılabilir.

Sülfonilüreler:
Flukanozolün sağlıklı gönüllülerde oral sülfonilüreler (klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) ile birlikte kullanıldığında serum yarı ömürlerini uzattığı gösterilmiştir. Flukonazol diyabetik hastalarda oral sülfonilüreler ile birlikte kullanılabilir, fakat bir hipoglisemik epizod ihtimali daima akılda tutulmalıdır. Birlikte kullanım esnasında kan glukoz seviyelerinde sık sık izleme ve sulfonilüre dozajında uygun azaltma önerilir.

Takrolimus:
Flukonazol, takrolimus metabolizmasının barsaklarda CYP3A4 aracılığıyla inhibe edilmesi nedeniyle, oral olarak uygulanan takrolimusun serum konsantrasyonlarını 5 katına kadar artırabilir. Takrolimus intravenöz olarak verildiğinde, anlamlı hiçbir farmakokinetik değişiklik gözlenmemiştir. Takrolimus düzeylerindeki artış, nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Oral olarak uygulanan takrolimus dozajı, takrolimus konsantrasyonuna bağlı olarak azaltılmalıdır. Flukonazol ve takrolimusu beraber kullanan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Teofilin:
Plasebo kontrollü etkileşim çalışmasında, 14 gün süreyle 200 mg flukonazol kullanımı, teofilinin ortalama plazma klerens hızında, % 18 azalma meydana getirmiştir. Yüksek doz teofilin kullanan veya artmış teofilin toksisite riski olan hastalarda flukonazol kullanımı sırasında, teofilin toksisitesi belirtileri izlenmelidir ve toksisite belirtileri gelişirse tedavi gerektiği gibi değiştirilmelidir.

Vinka alkaloidleri:
Araştırılmadığı halde, flukonazol, vinka alkaloidlerinin (örn. vinkristin ve vinblastin) plazma düzeylerini artırabilir ve muhtemelen CYP3A4 üzerindeki inhibe edici etki nedeniyle nörotoksisiteye yol açabilir.

Zidovudin:
Yapılan iki kinetik çalışma, büyük ihtimalle zidovudinin major metabolitlerine dönüşümünün azalmasından dolayı artmış zidovudin seviyesi ile sonuçlanmıştır. Bir çalışmada; AIDS'li ya da ARC'li (AIDS ilişkili kompleks) hastalarda, 15 gün boyunca günde 200 mg flukonazol alınmasından önceki ve sonraki zidovudin seviyeleri saptanmıştır. Zidovudin eğri altı alanı (EAA) değerlerinde %20'lik anlamlı bir artış olmuştur. Randomize, 2 dönemli, 2 tedavili, çapraz geçişli ikinci çalışmada HIV ile enfekte olmuş hastalardaki zidovudin seviyesine bakılmıştır. İki durumda 21 gün ara ile, hastalar 7 gün boyunca, ya günde 400 mg flukonazol ile birlikte ya da flukonazol almaksızın her 8 saatte bir 200 mg zidovudin almışlardır.

Flukonazol ile birlikte kullanımda zidovudinin C_{maks} ve eğri altı alanı (EAA) değerlerini sırasıyla %84 ve %74 artmıştır. Oral zidovudin klerensindeki yaklaşık %45'lik azalma nedeniyle, benzer şekilde zidovudinin yarı ömrü, flukonazol ile kombinasyon tedavisinin ardından yaklaşık %128 oranında uzamıştır.
Bu kombinasyonu alan hastalar zidovudine bağlı advers reaksiyonların oluşma riskine karşı takip edilmelidir. Zidovudin dozunun azaltılması düşünülebilir.

Vorikonazol:
Oral vorikonazol (1 gün boyunca 12 saatte bir 400 mg, 2.5 gün boyunca 12 saatte bir 200 mg) ile oral flukonazolün (1. günde 400 mg, 4 gün boyunca günde 200 mg) 6 sağlıklı erkek hastada eşzamanlı kullanımı, C ve EAA'da %57 (%90 güven aralığı: %20, %107) ve %79 (%90 güven aralığı: %40, %128) artışla sonuçlanmıştır. 8 sağlıklı erkek hasta ile yapılan takip klinik çalışmasında, vorikonazol ve flukonazolün azaltılmış dozu ve/veya sıklığı bu etkiyi gidermemiş veya azaltmamıştır. Vorikonazol ve flukonazolün herhangi bir dozda eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.

Etkileşim çalışmaları, flukonazol ile birlikte alınan gıdaların, simetidinin, antiasitlerin veya kemik iliği naklini takiben yapılan tüm vücut ışınlamasının, flukonazol emiliminde klinik olarak anlamlı bir azalmaya neden olmadığını göstermiştir.

Diğer ilaçlarla ilaç - ilaç etkileşim çalışmaları yapılmadığından, hekimler olası etkileşimler konusunda dikkatli olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
Mevcut değil.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır. (Bakınız bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Gebelik dönemi

ZOLAX gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ZOLAX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

İlk üç ayda tek veya tekrarlı dozaj halinde uygulanmış flukonazolün <200 mg/gün dozlarıyla tedavi edilen yüzlerce gebe kadından elde edilen veriler, fetüste istenmeyen hiçbir etki göstermemiştir.

Hamilelerde yapılmış yeterli miktarda kontrollü çalışma mevcut değildir. Koksidioidomikoz tedavisi sebebiyle 3 ay süresince veya daha uzun süre yüksek dozda (400-800 mg/gün) flukonazol kullanan annelerin çocuklarında çoklu konjenital anomaliler rapor edilmiştir. Bu etkiler ile flukonazol arasındaki ilişki belirsizdir.

Hayvanlarda fötal yan etkiler, yalnızca maternal toksisiteye yol açan yüksek doz düzeylerinde görülmüştür (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Advers fetal etkiler, hayvanlarda yalnızca maternal toksisite ile ilişkili yüksek doz düzeylerinde görülmüştür. 5 veya 10 mg/kg'de hiçbir fetal etki görülmemiştir; fetal anatomik varyantlarda (normalden fazla sayıda kaburga, renal pelviste dilasyon) artışlar ve kemikleşmede gecikmeler, 25, 50 mg/kg ve üzeri dozlarda gözlenmiştir. Sıçanlarda embriyo letalite 80 mg/kg (önerilen insan dozunun yaklaşık 20-60 katı) ila 320 mg/kg arasında değişen dozlarda artmıştır; fetal anormallikler arasında dalgalı kaburgalar, yarık damak ve anormal kranyofasiyal kemikleşme yer almıştır. Bu etkiler, sıçanlarda östrojen sentezinin inhibisyonuyla tutarlıdır ve gebelik, organogenez ve doğum sırasında östrojen azalmasının bilinen etkilerinin sonucu olabilir. Şiddetli veya potansiyel olarak hayatı tehdit edici ve beklenen faydanın fetüse muhtemel riskden daha ağır bastığı fungal enfeksiyonlar dışında hamilelikte kullanımdan kaçınmalıdır.

Birkaç vaka raporu, hamileliğinin ilk üç trimesterinin tamamında veya çoğu bölümünde yüksek dozda flukonazol (400-800 mg/gün) alan annelerin bebeklerinde belirgin ve seyrek doğum kusurları tanımlamıştır. Bu bebeklerde görülen özellikler brakisefali, anormal beniz, anormal kalvarial gelişme, yarık damak, femoral eğrilik, ince kaburgalar ve uzun kemikler, artrogripozis ve konjenital kalp hastalığıdır.

Laktasyon dönemi

Flukonazol anne sütünde, plazmaya benzer konsantrasyonlarda bulunur. Dolayısıyla emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç veya makine kullanırken, ara sıra baş dönmesi veya nöbetlerin ortaya çıkabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen Etkiler
Flukonazol, genellikle iyi tolere edilir.

Bazı hastalarda, özellikle AIDS ve kanser gibi ciddi primer hastalığı olanlarda, gerek flukonazol gerekse mukayese ilaçları ile tedavi sırasında renal ve hematolojik fonksiyon testlerinde değişmeler ve hepatik anormallikler (bkz.bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) gözlenmiştir, fakat bunların klinik anlamı ve tedavi ile olan ilişkisi açık değildir.
İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ve < 1/10), yaygın olmayan (≥1/1000 ve <1/100), seyrek (≥1/10.000 ve <1/1000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmeyen (mevcut olan verilere göre sıklık tahmini yapılamayan) şeklindedir.

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:
Seyrek: Agranulositoz, lökopeni, nötropeni trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları:
Seyrek: Anaflaksi (anjioödem, yüzde ödem, prurit, ürtiker dahil olmak üzere)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:
Seyrek: Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipokalemi

Psikiyatrik bozuklukları:
Yaygın olmayan: Uykusuzluk, uykululuk hali

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Baş ağrısı,
Yaygın olmayan: Nöbetler, sersemlik, parestezi, tat bozukluğu
Seyrek: Titreme

Kulak ve iç kulak bozuklukları:
Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak bozuklukları:
Seyrek: QT uzaması, torsade de pointes

Gastrointestinal bozuklukları:
Yaygın: Karın ağrısı, diyare, bulantı ve kusma
Yaygın olmayan: Dispepsi, gaz ve ağız kuruluğu.

Hepato-bilier bozuklukları:
Yaygın: Yüksek alkalen fosfataz düzeyleri, aspartat aminotransferazda artış, kan alkalin fosfatazda artış
Yaygın olmayan: Kolestaz, sarılık, bilirubinde artış
Seyrek: Nadiren ölümle de sonuçlanan hepatik toksisite, hepatik yetmezlik, hepatit, hepatosellüler nekroz, hepatosellüler hasar, sarılık

Deri ve deri altı doku bozuklukları:
Yaygın: Döküntü
Yaygın olmayan: Prurit, ürtiker, terlemede artış, ilaç erüpsiyonu
Seyrek: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu akut yaygın ekzantematöz püstüloz eksfoliyatif deri hastalıkları, yüzde ödem, saç dökülmesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları:
Yaygın olmayan: Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozuklukları:
Yaygın olmayan: Yorgunluk, keyifsizlik, asteni, ateş

Pediyatrik hastalar
Pediyatrik klinik araştırmalar sırasında kaydedilen advers olay insidansı ve modeli ile laboratuvar anormallikleri, yetişkinlerde görülenlerle karşılaştırılabilir niteliktedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Flukonazol ile ilgili doz aşımı vakaları bildirilmiştir ve bir vakada 42 yaşında HIV ile enfekte bir hastanın 8200 mg flukonazol aldığı söylendikten sonra, kişide halüsinasyonlar gelişmiş ve paranoid davranışlar göstermiştir. Hasta hastaneye kaldırılmış ve durumu 48 saat içinde eski haline dönmüştür.

Aşırı doz durumlarında semptomatik tedavi (destekleyici önlemler ve gerektiğinde mide lavajı ile birlikte) yeterli olabilir.

Flukonazol, büyük oranda idrarla atılır; zorlu volüm diürezi, büyük bir olasıkla eliminasyon hızını artıracaktır. Üç saatlik bir hemodiyaliz seansı plazma düzeyini yaklaşık % 50 azaltır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Triazol türevleri, Antifungal ilaçlar
ATC kodu: J02AC01.
Flukonazol, triazol sınıfına dahil antifungal ajanların bir üyesi olup, fungal sterol sentezinin güçlü ve spesifik bir inhibitörüdür.

Flukonazol, çok çeşitli hayvan çalışmalarında çok az farmakolojik aktivite göstermektedir. Farelerde, pentobarbital uyku süresinde bir miktar uzama (p.o.) ve anestezi uygulanmış (IV) kedilerde ise ortalama arteriyel ve sol ventriküler kan basıncında ve kalp atışında artış meydana gelmiştir. Sıçanın yumurtalık aromatazında yüksek konsantrasyonlarda inhibisyon gözlenmiştir.

Oral veya intravenöz yolla uygulanan flukonazol, hayvanlardaki çeşitli fungal enfeksiyon modellerinde aktiftir. Aktivitesi fırsatçı mikozlarda gösterilmiştir ki, bunlar arasında immün sistemi yetersiz hayvanlarda sistemik kandidiyazis; intrakraniyal enfeksiyonlar dahil *Cryptococcus neoformans*'a bağlı enfeksiyonlar; *Microsporum* ve *Trichophyton* türlerine bağlı enfeksiyonlar bulunmaktadır. Flukonazolun bunlardan başka endemik mikoz hayvan modellerinde de aktivitesi gösterilmiştir, bunlar arasında *Blastomyces dermatitides*; intrakraniyal enfeksiyonlar dahil *Coccidioides immitis*; ve hem normal hem de immünosupresif hayvanlarda *Histoplasma capsulatum* enfeksiyonları vardır.

Candida albicans'dan başka, genelde kalıtsal olarak flukonazole duyarlı olmayan diğer Candida türleri (örneğin *Candida krusei*) ile meydana gelen süperenfeksiyon vakaları bildirilmiştir. Bu vakalar alternatif antifungal tedavi gerektirebilir.

Flukonazol, yüksek oranda fungal sitokrom P-450'ye bağımlı enzimler için çok spesifiktir. Günde 50 mg olarak 28 güne kadar kullanılan flukonazolun erkeklerde plazma testosteron konsantrasyonlarını veya çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda steroid konsantrasyonlarını etkilemediği gösterilmiştir. Günde 200-400 mg flukonazolun, sağlıklı erkek gönüllülerde endojen steroid seviyelerinde veya ACTH ile uyarılmış cevapta, klinik anlamlı etkisi yoktur. Antipirin ile etkileşim çalışmaları flukonazolun 50 mg'lık tek veya tekrarlayan dozlarının bu maddenin metabolizmasını etkilemediğini göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Flukonazolün oral veya intravenöz uygulamalarının farmakokinetik özellikleri birbirine benzemektedir. Flukonazol, oral uygulamayı takiben iyi absorbe olur ve plazma düzeyi (ve sistemik bioyararlılık) intravenöz uygulamayı takiben erişilen düzeylerin %90'ından yüksektir. Oral absorbsiyonu gıda ile birlikte alınmasından etkilenmez. Açlık halinde doruk plazma düzeyi, uygulamadan 0.5-1.5 saat sonra oluşur ve plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 30 saattir. Plazma konsantrasyonları dozla orantılıdır. Günde bir defalık dozların tekrarlanan uygulamasıyla %90 istikrarlı durum (steady state) seviyelerine 4-5. günlerde erişilir. İlk gün, mutad günlük dozun iki misli olarak verilen yükleme dozu, ikinci günde plazma düzeylerinin yaklaşık %90 istikrarlı durum seviyelerine erişmesini sağlar.

Dağılım:
Görünür dağılım hacmi, yaklaşık olarak toplam vücut sıvısına eşittir. Plazma proteinlerine bağlanma düşüktür (%11 - 12).

Flukonazol, incelenen tüm vücut sıvılarına iyi bir penetrasyon gösterir. Tükürük ve balgamdaki flukonazol seviyeleri, plazma düzeyleri ile benzerlik gösterir. Fungal menenjitli hastalarda BOS (beyin omurilik sıvısı)'daki flukonazol seviyeleri, buna tekabül eden plazma düzeylerinin takriben %80'idir.

Flukonazol, stratum corneum, epidermis - dermis ve ter bezlerinde, serum konsantrasyonlarının üzerinde, yüksek deri konsantrasyonlarına ulaşır. Flukonazol, stratum corneum'da birikir. Günde bir kez 50 mg'lık dozla, 12 gün sonra flukonazol konsantrasyonu 73 mikrogram/g, olmuştur ve tedavinin kesilmesinden 7 gün sonra konsantrasyon hala 5.8 mikrogram/g'dır.

Haftada bir kez 150 mg'lık dozla, flukonazolun stratum corneum'daki konsantrasyonu 7. günde 23.4 mikrogram/g olmuştur ve 2. dozdan 7 gün sonra hala 7.1 mikrogram/g'dır.

Haftada bir kez, 150 mg dozundan 4 ay sonra, sağlıklı ve hasta tırnaklarda ölçülen flukonazol konsantrasyonu sırasıyla 4.05 mikrogram/g ve 1.8 mikrogram/g olmuştur; ve tedaviden 6 ay sonra tırnak örneklerinde flukonazol hala ölçülebilir değerlerdeydi.

Biyotransformasyon:
Sirküle eden metabolitlere ait bir kanıt saptanmamıştır.

Eliminasyon:
Başlıca atılım yolu böbrek olup, uygulanan dozun yaklaşık % 80'i idrarda değişmemiş ilaç halinde bulunur. Flukonazol klerensi, kreatinin klerensi ile orantılıdır.

Uzun plazma eliminasyon yarı ömrü, tek bir dozla vajinal kandidiyazis tedavisinin ve endike olduğu diğer bütün fungal enfeksiyonların günde tek doz ve haftada tek dozlarla tedavilerinin esasını teşkil eder.

Bir çalışmada 100 mg tek doz uygulanan bir kapsülün ve 2 dakika boyunca ağızda tutularak ve çalkalanarak uygulanan oral süspansiyonun, tükürük ve plazma konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Dozun yutulmasından 5 dakika sonra süspansiyon için flukonazolün maksimum tükürük konsantrasyonu, kapsülün yutulmasından 4 saat sonra görülen maksimum tükürük konsantrasyonun 182 katı olarak bulunmuştur. 4 saat kadar sonra ölçülen tükürük konsantrasyonları benzerdir. Tükürükteki ortalama EAA (0-96) süspansiyon için, kapsüle kıyasla, anlamlı şekilde daha büyüktü. İki formülasyonun tükürükten eliminasyonu veya plazma farmakokinetik parametreleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Mevcut değil.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklarda farmakokinetik:

Çocuklarda aşağıdaki farmakokinetik veriler bildirilmiştir;

Çalışılan Yaş Grubu	Doz (mg/kg)	Yarı ömür (saat)	EAA (mcg.saat/ml)
11 gün – 11 ay	Tek doz-IV 3mg/kg	23	110.1
9 ay- 13 yaş	Tek doz-Oral 2mg/kg	25.0	94.7
9 ay- 13 yaş	Tek doz – Oral 8mg/kg	19.5	362.5
5 yaş – 15 yaş	Çok doz - IV 2mg/kg	17.4*	67.4*
5 yaş – 15 yaş	Çok doz –IV 4mg/kg	15.2*	139.1*
5 yaş – 15 yaş	Çok doz - IV 8mg/kg	17.6*	196.7*
Ortalama 7 yaş	Çok doz - Oral 3mg/kg	15.5	41.6

* Son güne ait değerleri göstermektedir.

Premature yeni doğanlarda (gestasyon yaşı yaklaşık 28 hafta) intravenöz flukonazol, 6 mg/kg dozda, premature yenidoğanlar yoğun bakım ünitesindeyken, her üç günde bir, maksimum beş gün süreyle verilmiştir. Ortalama yarı ömür 1.gün 74 saat (44-185 aralığında) olup, zamanla azalarak 7. günde ortalama 53 saate (30-131 aralığında) ve 13.günde 47 saate (27-68 aralığında) düşmüştür.

Eğri altındaki alan 1. gün 271 mcg.saat/ml olup (173-385 aralığında), 7. günde artarak ortalama 490 mcg.saat/ml olmuştur (292-734 aralığında) ve 13.günde azalarak ortalama 360 mcg.saat/ml (167 – 566 aralığında) olmuştur.

Dağılım hacmi 1. gün 1183 ml/kg (1070 – 1470 aralığında) olup, zamanla artarak 7. gün ortalama 1184 ml/kg (510 – 2130 aralığında) ve 13. günde 1328 ml/kg (1040 - 1680 aralığında) olmuştur.

Yaşlılarda Farmakokinetik:
22 katılımcıyla yürütülen farmakokinetik bir çalışmada, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda 50 mg tek bir oral doz flukonazol uygulanmıştır. Bu hastalardan 10'u aynı zamanda diüretik de kullanmaktaydı. C_{maks} değeri 1.54 mikrogram/ml olup, C_{maks}'a uygulamadan 1.3 saat sonra erişilmiştir. Ortalama EAA 76.4 ±20.3 mikrogram.saat/ml, ortalama terminal yarı ömrü 46.2 saattir. Bu farmakokinetik parametre değerleri, sağlıklı genç erkek gönüllülerde bildirilen karşılaştırılabilir değerlerden daha yüksektir. Diüretiklerin birlikte uygulanması EAA ve C_{maks} değerlerini anlamlı ölçüde değiştirmemiştir. Ayrıca, yaşlılardaki kreatinin klerensi (74 ml/dak), idrarda bulunan değişmemiş ilaç yüzdesi (0-24 saat, %22) ve tahmin edilen flukonazol renal klerensi değerleri (0.124 ml/dak/kg) genel olarak genç gönüllülere oranla daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle yaşlılardaki flukonazol atılımındaki değişiklik, bu gruptaki düşük renal fonksiyon özellikleri ile ilişkilidir.

Her katılımcının terminal eliminasyon yarı ömrüne karşı, kreatinin klerensini gösteren bir grafikle, sağlıklı katılımcı ve değişik seviyelerde böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen tahmini yarı ömür-kreatinin klerensi eğrisi karşılaştırıldığında, 22 katılımcının 21'inin tahmini yarı ömür-kreatinin klerensi eğrisi %95 güven sınırı içinde bulunmuştur. Bu sonuçlar, yaşlılarda görülen farmakokinetik parametre değerlerinin sağlıklı genç erkek gönüllülere göre yüksek olmasının,

yaşlılarda beklenen, böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olduğunu belirten hipotezle uyumludur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenez

Flukonazol 24 ay boyunca 2.5, 5 veya 10 mg/kg/gün (önerilen insan dozunun yaklaşık 2-7 katı) dozlarda fare ve sıçanlarda karsinojenik potansiyele ait hiçbir kanıt göstermemiştir. 5 ve 10 mg/kg/gün flukonazol uygulanan erkek sıçanlarda hepatoselüler adenom insidansı artmıştır.

Mutajenez

Flukonazol, metabolik olarak aktif olsun veya olmasın, *S.typhimurium*'a ait 4 suşta ve fare lenfoma L5178Y sisteminde yapılan mutajenite testlerinde, negatif sonuç vermiştir. *İn vivo* (flukonazolün oral uygulanmasını takiben sıçangillerin kemik iliği hücreleri) ve *in vitro* (1000 mikrogram/ml flukonazole maruz kalan insan lenfositleri) sitojenetik çalışmalar kromozomal mutasyona ait hiçbir kanıt göstermemiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilitede bozukluk

20 mg/kg oral yoldan flukonazol uygulanması sonucu doğum olayı kısa bir süre gecikmişse de, oral 5, 10 veya 20 mg/kg/gün dozlar veya parenteral 5, 25 veya 75 mg/kg/gün dozlar uygulanan dişi ve erkek sıçanların fertilitesi etkilenmemiştir. Sıçanlarda 5, 20 ve 40 mg/kg dozlarda yapılan intravenöz perinatal bir çalışmada 20 mg/kg (önerilen insan dozunun yaklaşık 5-15 misli) ve 40 mg/kg dozlarda birkaç vakada distozi ve doğum süresinde uzama görülmüştür. Bu etkiler 5 mg/kg dozda görülmemiştir. Doğumdaki bozukluklar bu doz seviyelerinde ölü doğmuş yavruların sayısındaki artış ile ve doğum sonrası sağkalımdaki azalma ile kendini göstermiştir. Doğumdaki bu etkiler yüksek dozdaki flukonazol ile oluşturulan östrojen düşürücü özelliğe spesifik türler ile uyumludur. Buna benzer bir hormon değişikliği flukonazol uygulanan kadınlarda gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz
Nişasta
Kolloidal silikon dioksit
Sodyum lauril sülfat
Magnezyum stearat
Jelatin
Titanyum dioksit (E171)

6.2 Geçimsizlikler

Bugüne kadar belirlenmiş herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf Ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.4 Ambalajın niteliği ve içeriği

2 kapsül içeren PVDC/Al blister ve karton kutu ambalaj

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Adı : **SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.**
Adresi : 34460 İstinye - İstanbul
Tel : (212) 362 18 00
Faks : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

163/46

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsatlandırma tarihi: 25.01.1993
Son yenileme tarihi: 25.01.2003

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ