

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLUZOLE® 50 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Flukonazol50 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz48.960 mg

Sodyum Lauril Sülfat0.117 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

2 numara beyaz kapsül içinde beyaz homojen toz bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kültür ve diğer laboratuvar çalışmalarının sonuçları bilinmeden önce tedavi başlatılabilir. Fakat bu sonuçlar mevcut olduğunda, tedavi gerektiği şekilde düzenlenmelidir.

FLUZOLE®, aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir:

1. Genital kandidiyaz. Akut veya tekrarlayan vajinal kandidiyaz. Kandidiyal balanit
Semptomatik genital kandidiyazisi olan eşler de tedavi edilmelidir.
2. Mukozal kandidiyaz. Suniann arasında orofarenjeal, özofajeal, yayılıcı olmayan
(non-invazit) bronkopulmoner enfeksiyonlar, kandidüria, mukokütanöz kandida
enfeksiyonları (kronik oral atrofik kandidiyaz da dahil) vardır. Normal veya bağışıklık
fonksiyonlan bozulmuş hastalar tedavi edilebilir.
3. Tinea pedis, tinea korporis, tinea kruris, tinea versicolor ve dermal kandida
enfeksiyonlan. FLUZOLE®, tırnak enfeksiyonları ve tinea kapitis için endike değildir.
4. Kandidemi, dissemine kandidiyaz ve yayılıcı (invazif) kandida enfeksiyonlarının diğer
formları dahil olmak üzere sistemik kandidiyaz. Bunlar periton, endokard, akciğer ve
idrar yollan enfeksiyonlarını kapsar. Habis hastalığı olan, yoğun bakım ünitelerinde

yatan, sitotoksik veya immünosupresif tedavi gören veya kandida enfeksiyonlarına predispoze edici diğer faktörlerin bulunduğu hastalar tedavi edilebilirler.

5. Kriptokoksik menenjit ve diğer organların (akciğer ve cilt gibi) enfeksiyonları dahil olmak üzere kriptokokkoz. AIDS'li hastalar, organ nakli yapılmış veya immünosupresyonun diğer sebepleri olan veya normal bulunan hastalar tedavi edilebilir. Flukonazol, AIDS'li hastalarda kriptokoksik hastalığın nüksünü önlemek için idame tedavisi olarak kullanılabilir.
6. Habis hastalık sebebiyle (kemik iliği nakli olan hastalar da dahil) sitotoksik kemoterapi veya radyoterapi uygulaması sonucu fungal enfeksiyonlara predispoze olmuş hastalarda fungal enfeksiyonların önlenmesinde kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Flukonazolun günlük dozu fungal enfeksiyonun cinsi ve ciddiyetine bağlı olmalıdır. Çoğu vajinal kandidiyaz olgusu, tek doz tedaviye yanıt verir. Tekrarlayan dozlarla tedavi gerektiren enfeksiyon tiplerinde, tedavi klinik parametreler veya laboratuvar testleri aktif fungal enfeksiyonun geçtiğini belirtene kadar devam etmelidir. Yetersiz bir tedavi süresi aktif enfeksiyonun nüksmesine neden olur. Nüksü önlemek için, AIDS'li ve kriptokoksik menenjit veya nükseden orofarenjeal kandidiyazlı hastalarda sıklıkla idame tedavi gerekir.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlar uygulanabilir:

Yetişkinler

1. Kandidiyal vajinit veya balanit: Oral tek doz 150 mg.
2. Mukozal kandidiyaz
 - Orofarenjeal kandidiyaz için mutad doz, 7-14 gün süreyle günde bir defa 50 - 100 mg'dır. Bağışıklık fonksiyonu ciddi olarak bozulmuş hastalarda gerekirse tedavi daha uzun süre devam ettirilir.
 - Protez kaynaklı oral atrofik kandidiyaz: Proteze lokal antiseptik uygulaması ile eş zamanlı olarak; mutad doz, 14 gün süreyle günde 1 defa 50 mg.
 - Mukozanın diğer kandidal enfeksiyonlarında (vajinal kandidiyaz hariç) mesela özofajit, yayılcı olmayan (non-invaziv) bronkopulmoner enfeksiyonlar, kandidüria, mukokütan kandidiyaz vs; mutad etkili doz 14 -30 gün süreyle verilen günde 50-100 mg'dır.
Tedavisi güç mukozal kandidiyaz olgularında doz, günlük 100 mg'a çıkarılabilir.

3. Tinea pedis, korporis, kruris, versicolor ve dermal Candida enfeksiyonları için önerilen doz, günde 1 defa 50 mg'dır. Normal tedavi süresi 2 ila 4 hafta olmakla birlikte, tinea pedis 6 haftaya varan tedavi gerektirebilir. Tedavi süresi 6 haftayı aşmamalıdır.
4. Kandidemi, dissemine kandidiyaz ve diğer yayıhçı (invazif) kandidaJ enfeksiyonlarda mutad ilk gün dozu 400 mg, bunu takiben günde 200 mg'dır. Klinik cevaba göre bu doz, günde 400 mg'a kadar yükseltilebilir. Tedavinin süresi klinik cevaba bağlıdır.
5. Kriptokoksik menenjit veya diğer bölgelerdeki kriptokoksik enfeksiyonlarda mutad doz, ilk gün 400 mg, müteakiben günde bir defa 200-400 mg'dır. Kriptokok enfeksiyonJannda tedavi süresi, klinik ve mikotojik cevaba bağlı olmakla beraber, kriptokoksik menenjit için genellikle en az 6-8 haftadu. AIDS'li hastalarda kriptokoksik menenjitin nüksünü önlemek için, hasta tam bir primer tedavi kürünü tamamladıktan sonra, tlukonazol günde 100-200 mg olmak üzere süresiz olarak uygulanabilir.
6. Sitotoksik kemoterapi ve radyoterapinin ardından nötropenin bir risk sonucu olduğu immün sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkan mantar enfeksiyonlarının önlenmesi için doz günde bir kez 50-400 mg olmalıdır. Sistemik enfeksiyon riski yüksek olan; örneğin derin veya uzun süreli nötropenisi olan hastalarda önerilen doz günde 1 kez 400 mg'dır. Flukonazol uygulaması. önceden tahmin edilen nötropeni başlangıcından bir kaç gün önce başlamalı ve nötrofil sayısı 1000/ rnm3'ün üzerine çıktıktan sonra 7 gün daha devam etmelidir.

Uygulama şekli:

FLUZOLE® kapsül ağızdan alınır.

Flukonazol hem oral, hem de intravenöz infüzyon şeklinde dakikada 10 ml'yi aşmayacak hızda verilir. Verilme yolu hastanın klinik durumuna bağlıdır. İntravenöz yoldan oral yola geçerken veya bunun aksini yaparken günlük dozu değiştirmeye gerek yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Flukonazol, çok büyük oranda idrarla değişmemiş ilaç şeklinde itrah edilir. Tek bir doz gerektiren 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 verilmelidir. Yükleme dozundan sonra, günlük doz (endikasyona uygun olarak) aşağıdaki tabloya göre düzenlenmelidir:

Kreatinin Klerensi (ml/dak)	Önerilen Doz Yüzdesi
> 50	% 100
≤50 (diyalize tabi değil)	% 50
Muntazam diyalize tabi hastalar	Her diyaliz seansından sonra % 100

Karaciğer yetmezliği:

Mevcut değil.

Pediyatrik popülasyon:

Erişkinlerdeki benzer enfeksiyonlarda olduğu gibi tedavi süresi klinik ve mikolojik cevaba bağlıdır. Çocuklarda, günlük maksimum erişkin dozu asılmamalıdır. Flukonazol günde tek doz olarak verilir.

Dört haftalıktan daha büyük çocuklarda kullanım:

Mukoza kandidiyazda önerilen flukonazol dozu 3 mg/kg/gün'dür. Kararlı hal düzeylerine (steady state) daha çabuk ulaşmak için ilk gün 6 mg/kg'lık yükleme dozu kullanılabilir.

Sistemik kandidiyaz ve kriptokoksik enfeksiyonların tedavisi için önerilen doz hastalığın ciddiyetine bağlı olarak 6-12 mg/kg/gün'dür.

AIDS'li çocuk hastalarda, kriptokoksik menenjitin nüksünü önlemek için, tavsiye edilen flukonazol dozu günde 6 mg/kg' dır.

Sitotoksik kemoterapi ve radyoterapiyi takiben oluşan nötropeni nedeniyle riskli kabul edilen immun sistem yetmezliği olan hastalarda fungal enfeksiyonların önlenmesinde doz, nötropeninin süresine ve derecesine göre 3-12 mg/kg/gün olmalıdır (yetişkin dozuna bakınız). (Renal fonksiyonları bozuk çocuklarda kullanım için, bkz. Böbrek yetmezliği).

Çocuklar için maksimum günlük doz 400 mg'ı aşmamalıdır. Çocuklarda flukonazol kullanımını destekleyen geniş veri olmasına rağmen, 16 yaşm altındaki genital kandidiyazlı çocuklarda kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Antifungal tedavinin zorunlu olduğu ve uygun alternatif ilaçların bulunmadığı durumlar haricinde, 16 yaşından küçük çocuklarda kullanımı henüz önerilmemektedir.

Dört haftalık ve daha küçük çocuklarda kullanım:

Yeni doğanlarda flukonazolün itrahi yavaştır. Yaşamın ilk iki haftasında, büyük çocuklardaki mg/kg dozu uygundur ancak 72 saatte bir verilmelidir. 3 ve 4 haftalık çocuklarda ise, ayrı doz 48 saatte bir verilmelidir.

İki haftalık çocuklarda 72 saatte bir maksimum 12 mg/kg dozu aşılmamalıdır. 3 ila 4 haftalık çocuklarda, 48 saatte bir 12 mg/kg dozu aşılmamalıdır.

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

FLUZOLE[®], bu ilaca, ilacın inert bileşenlerinden herhangi birine veya buna 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, pimozid ve kinidin gibi diğer ilaçların birlikte uygulanması, flukonazol alan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanıma 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 durumları gözlenmiştir. Flukonazole bağlı hepatotoksisite durumlarında; hastanın yaşı ya da cinsiyetiyle, tedavinin süresiyle ve toplam günlük dozla açık bir ilişki gözlenmemiştir. Flukonazol hepatotoksisitesi, genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olmuştur. Flukonazol tedavisi boyunca anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanan hastalar, daha ciddi hepatik hasar gelişme riskine karşı takip edilmelidir. Flukonazole 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 gösterme eğilimi daha yüksektir. Yüzeysel fungal enfeksiyon için tedavi edilen bir hastada flukonazole bağlı olabileceği düşünülen bir deri döküntüsü görülürse, bu ajanla tedavi kesilmelidir. İnvaziv/sistemik fungal enfeksiyonu olan hastalarda deri döküntüsü oluşursa, bunlar yakından takip edilmeli ve büllöz tezyonlar 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 azallerde görüldüğü gibi anaflaksi bildirilmiştir.

Flukonazol dahil bazı azaller, 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. Bunlar yapısal kalp hastalığı, elektrolit bozuklukları ve birlikte ilaç kullanımı gibi duruma katkısı olabilecek risk faktörleri taşıyan ciddi hastalıkları olan vakalardır.

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, edinilen QT uzaması
- Kardiyomiyopati -özellikle kalp yetmezliği var olduğunda
- Sinüs bradikardi
- Mevcut semptomatik aritmiler
- CY34A tarafından metabolize edilmeyen, fakat QT aralığını uzattığı bilinen eşzamanlı ilaç
- Hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları

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. Flukonazole 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)

Laktoz uyarısı

Bu tıbbi ürün laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum Uyarısı

Bu tıbbi ürün her bir kapsülde 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki diğer tıbbi ürünler ile kullanımı kontrendikedir:

Sisaprid:

Flukonazol ile beraber sisaprid uygulanan hastalarda tarsade 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 aritnilere yatkın olduğu veya altta yatan ciddi rahatsızlıklar 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 azot grubu antifungal ilaçları alan hastalarda QTc aralığının uzamasına sekonder olarak ciddi kardiyak disritmilerin ortaya çıkması nedeniyle etkileşme 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 altını 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 palpasyonlar, 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 alınması 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:

In 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 tersade de pointes oluşumuna neden olabilir. Flukonazolün pimozidle birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Aşağıdaki diğer tıbbi ürünler ile kullanımı tavsiye edilmez:

Eritromisin:

Flukonazol ile eritromisinin eşzamanlı kullanımı, kardiyotoksikite (uzamış QT aralığı, torsades de pointes) ve sonuç olarak ani kalp ölümü riskini artırma potansiyeline sahiptir. Bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

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

Diğer tıbbi ürünlerin flukonazol üzerine etkisi

Hidroldorotiazid:

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 yan-ömründe %20 azalmaya yol açmıştır. Birlikte rifampisin verilen hastalarda flukonazol dozunun artırılması düşünülmelidir.

Diğer tıbbi ürünler üzerine flukonazolün etkisi

Flukonazol, sitokrom P450 (CYP) 2C9 izoenziminin potent inhibitörü ve orta CYP3A4 inhibitörüdür. Aşağıda açıklanan gözlenmiş/belgelenmiş etkileşimlere ek olarak, flukonazolla 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, flukonazolla eşzamanlı tedavi sonrasında alfentanilde T_v , 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 nortriptilin 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 eşzamarlı uygulaması, şu sonuçları göstermiştir: *C. albicans* ile sistemik enfeksiyonda küçük, ek antifungal etki, *Cryptococcus neoformans* ile intrakraniyal enfeksiyonda etkileşim olmaması ve *A. fumigatus* ile sistemik enfeksiyonda iki ilacın antagorizmi. Bu klinik çalışmalarda elde edilen sonuçların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Antikoagulanlar:

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

Azitromisin:

18 sağlıklı bireyde gerçekleştirilen açık, 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.

Benzodiazepinler (Kısa etkili):

Midazolam oral uygulamasını takiben, flukonazol, midazolamın 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 görünmektedir. 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, $t_{1/2}$ düzeyini ise triazolam metabolizmasının inhibisyonu nedeniyle %25-50 oranında artırır. Triazolamın dozaj ayarlanması gerekebilir.

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:

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

Selekoksib:

Flukonazol (günde 200 mg) ve selekoksibin (200 mg) eşzamanlı tedavisi sırasında, selekoksibin Cmaks ve EAA düzeyleri sırasıyla %68 ve %134 oranında artmıştır. Flukonazol ile birleştirildiğinde, selekoksib dozunun yarısı gerekebilir.

Siklosporin:

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

Siklofosamid:

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

Fentanil:

Olası fentanil flukonazol etkileşimiyle ilgili bir ölümcül vaka rapor edilmiştir. Araştırmacı, hastanın fentanil intoksikasyonundan öldüğüne karar vermiştir. 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-CoA redüktaz inhibitörleri kesilmelidir.

Losartan:

Flukonazol, losartan ile tedavi sırasında oluşan anjiyotensin II-reseptör antagonizmasının çoğundan sorumlu olan aktif metabolit (E-31 74) oluşumunu inhibe eder. Hastalar, kan basınçlarını sürekli olarak izletmelidir.

Metadon:

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

Non-steroidal anti-inflamatuvar 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] Cmaks 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'lerin advers olaylar ve toksisite açısından sık izlenmesi önerilmektedir. NSAİD'lerin 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 sırasıyla % 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 eğri altı alanı (EAA) sırasıyla % 24 ve % 13 oranlarında artmıştır. Bu nedenle, bu dozlarda çoklu doz flukonazol kullanımının, kombine oral kontraseptiflerin etkinliği üzerine bir etkisi olması beklenmemektedir.

Endojen steroid:

Günde 50 mg flukonazol, kadınlarda endojen steroid düzeylerini etkilemez: Sağlıklı erkek gönüllülerde günde 200-400 mg dozunun, endojen steroid düzeyleri veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) 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.

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 beraber uygulanıldığında, rifabutinin serum konsantrasyonlarında %80'e kadar artışa sebep olan bir etkileşim olduğu bildirilmiştir. Flukonazol ve rifabutinin beraber uygulandığı hastalarda uveit rapor edilmiştir. Flukonazol ve rifabutini beraber kullanan hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Sakinavir:

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

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.

Sulfonilüreler:

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

Takrolimus:

Flukonazol, takrolimus metabolizmasının bağırsaklarda 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 takrolimus beraber uygulanıldığında, takrolimusun serum düzeylerinde artışa

sebeup olan bir etkileşim oluşturuu bildirilmiştir. Flukonazol ve takrolimusun beraber uygulandığı hastalarda nefrotoksisite bildirilmiştir. Flukonazol ve takrolimusu beraber kullanan hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Teofilin:

Plasebo kontrollü etkileşim çalışmasında, 14 gün 200 mg flukonazol kullanımı teofilinin ortalama plazma klerensi hızında, %18 azalma meydana getirmiştir. Yüksek doz teofilin kullanan veya artmış teofilin toksisite riskinde 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.

A Vitamini:

All-trans-retinoid asit (A vitamininin asit formu) ve flukonazol ile korobinasyon tedavisi alan bir hastayla ilgili vaka raporuna göre, Merkezi Sinir Sistemi (MSS) ile ilgili istenmeyen etkiler, psödötümör serehri biçiminde gelişmiştir; bu etkiler, flukonazol tedavisi kesildikten sonra kaybolmuştur. Bu korobinasyon kullanılabilir; ancak MSS ile ilgili istenmeyen etkilerin insidansı dikkate alınmalıdır.

Zidovudin:

Yapılan iki kinetik çalışma, büyük ihtimalle zidovudinin major metabolitlerine dönüşümünün azalmasından dolayı artmış zidovudin seviyesi ile sonuçlanmıştır. Bir çalışmayla; AIDS' li ya da ARC'li (AIDS öncesi dönemdeki) 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 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 Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla% 84 ve %74 artmıştır. Oral zidovudin klerensindeki yaklaşık %45' lik azalma nedeniyle, benzer şekilde zidovudinin

yarı ömrü, flukonazol ile korobinasyon tedavisinin ardından yaklaşık %128 oranında uzamıştır. Bu kombinasyonu alan hastalar, zidovudine bağlı advers reaksiyonların oluşma riskine karşı takip edilmelidir. Zidovudin dozunun azaltılması düşünülebilir.

Etkileşim çalışmaları, flukonazol ile birlikte alınan gıdaların simetidin, antiasitlerin veya kemik iliği naklini takiben yapılan tüm vücut ışınlamasının, flukonazolün emiliminde klinik olarak anlamlı bir azalmaya neden olmadığı 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 taktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadımlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Etkin doğum kontrol yöntemleri uygulanmadığı takdirde çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda FLUZOLE® kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

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 çocuklarıncı, çoklu konjenital anomaliler rapor edilmiştir. Bu etkiler ile flukonazol arasındaki ilişki belirsizdir. Advers fetal etkiler, hayvanlarda yalnızca maternal to ksisite 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 embriyoletalite 80 mg/kg (önerilen insan dozunun yaklaşık 20-60 katı) ila 320 mg/kg arasında değişen dozlarda artmıştır; fetal anormallikler arasında dalgalı kaburgalar, yarık darna 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 riskten daha ağır bastığı fungal enfeksiyonlar dışında hamilelikte kullanımdan kaçınmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme toksisitesi

5 veya 10 mg/kg dozlarda fatal etkiler görülmemiştir; 25-50 mg/kg ve daha yüksek dozlarda, fatal anatomik değişkenlerde artış (kaburga kemiklerinin fazla sayıda olması, renal pelvis dilatasyonu) ve kemikleşmede gecikme meydana gelmiştir. 80-320 mg/kg (önerilen insan dozunun yaklaşık 20-60 katı) doz aralığında, sıçanlarda embriyoletalite artmış ve girintili çıkıntılı kaburga kemikleri, yarık damak ve anormal kranio-fasiyal kemikleşmeler gibi fetal anomalilerde artış gözlenmiştir. Bu etkiler, sıçanlarda östrojen sentezinin inhibisyonu ile ilişkilidir. Ayrıca azalmış östrojen düzeylerinin gebelik, organogenez ve doğum üzerine bilinen etkilerinin sonucu olabilir.

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 sağkalındaki 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).

4.7. Araç ve makine kullanımını 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 değişimler 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 ($\sim 1/10$); yaygın ($\sim 1/100$ ve $< 1/10$), yaygın olmayan ($\sim 1/1000$ ve $< 1/100$) seyrek ($\sim 1/10.000$ ve $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmeyen (mevcut olan verilere göre sıklık tahmini yapılamayan) şeklindedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Agranulositoz, lökopeni, nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipokalemi

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, uykululuk hali

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Nöbetler, sersemlik, parestezi, tat bozukluğu

Seyrek: Titreme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: QT uzaması, torsade de pointes

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı, diyare, bulantı ve kusma

Yaygın olmayan: Dispepsi, gaz ve ağız kuruluğu

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Yüksek alkalin fosfataz düzeyleri, aspartat aminotransferazda artış, kan alkalik fosfatazda artış

Yaygın olmayan: Kolestaz, sarılık, biliribinde artış

Seyrek: Nadiren ölümlerle sonuçlanan hepatik toksisite, hepatik yetmezlik, hepatit, hepatosellüler nekroz, hepatosellüler hasar

Deri ve deri alta doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Prurit, ürtiker, terlernede artış, ilaç erüpsiyonu

Seyrek: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, akut yaygın ekzantematöz püstüloz eksfoliyatif deri hastalıkları, yüzde ödem, saç dökülmesi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

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 davranış göstermiştir. Hasta hastaneye kaldırılmış ve durumu 48 saat içinde eski haline dönmüştür.

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Triazol türevleri

ATC kodu: J02AC

Flukonazol, triazol sınıfı 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 (fV) kedilerde ise ortalama arteriyel ve sol ventriküler kan basıncında ve kalp atışında artış meydana gelmiştir. Sığanın 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 kandidiyaz; intrakraniyal enfeksiyonlar dahil *Cryptococcus neoformans'a* bağlı enfeksiyonlar; Microsporium 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, 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.

Baş lineasında flukonazol etkililiği, griseofulvin ile flukonazolün karşılaştırıldığı toplam 878 hastadan oluşan randomize kontrollü 2 çalışmada incelenmiştir. 6 hafta boyunca 6 mg/kg/gün dozunda flukonazol, 6 hafta boyunca 11 mg/kg/gün dozunda uygulanan griseofulvine üstün değildir. Tüm tedavi gruplarında, 6. haftada genel başarı oranı düşüktür (6 haftada flukonazol: % 18.3; 3 haftada flukonazol: %14.7; griseofulvin: %17.7). Bu bulgular, tedavi olmadan baş tineaasının doğal hikayesiyle tutarlı değildir.

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 düzeyleri (ve sistemik biyoyararlılık), intravenöz uygulamayı takiben erişilen düzeylerin %90'ından

yüksektir. Oral absorpsiyon beraberce gıda alınması ile etkilenmez. Açlık halinde doruk plazma düzeyleri, dozu müteakip 0.5-1.5 saat sonra oluşur ve plazma eliminasyon yan ömrü yaklaşık 30 saattir. Plazma konsantrasyonları doza orantılıdır. Günde bir defalık dozların tekrarlanan uygulamasıyla % 90 istikrarlı durum (steady state) seviyelerine 4-5. günlerde erişilir. tıkk 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 proteinine bağlanma düşüktür (% 11 -12).

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

Flukonazol stratum korneum, epidermis-dermis ve ter bezlerinde, serum konsantrasyonlarının üzerinde, yüksek deri konsantrasyonlarına ulaşır. Flukonazol, stratum korneum'da birikir. Günde bir kez 50 ıng'lık dozla, ı2 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 korneum'daki konsantrasyonu 7. günde 23.4 mikrogramlg olmuştur ve 2. dozdan 7 gün sonra hala 7.1 mikrogramlg'dır.

Haftada bir kez ı 50 mg dozundan 4 ay sonra, sağiıkil ve hasta tırnaklarda ölçülen flukonazol konsantrasyonu sırasıyla 4.05 mikrogramlg ve ı .8 mikrogramlg olmuştur ve tedaviden 6 ay sonra tırnak örneklerinde flukonazol hala ölçülebilir değerlerdeydi.

Biyotransformasyon:

Sirküle eden metabolitlere ait bir karut 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 kandidiyaz 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 kapsül ün 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 konsantrasyonunun 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.

Prematüre yeni doğanlarda (gestasyon yaşı yaklaşık 28 hafta) intravenöz flukonazol 6 mg/kg dozda, prematüre 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 mikrogram.saat/ml olup (173-385 aralığında), 7. günde artarak ortalama 490 mikrogram.saat/ml olmuştur (292-734 aralığında) ve 13. günde azalarak ortalama 360 mikrogram.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 denekle yürütülen farmakokinetik bir çalışmada, 65 yas ve üzerindeki hastalarda 50 mg tek bir oral doz flukonazol uygulanmıştır. Bu hastalardan 10' u aynı zamanda diüretik de kullanmaktaydı. Cmaks degeri 1.54 mikrogram/ml olup, Cmaks'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 Cmaks 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 denekteki terminal eliminasyon yarı ömrüne karşı, kreatinin klerensini gösteren bir grafikte, sağlıklı denekler ve değişik seviyelerde böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen tahmini yarı ömür-kreatinin klerensi eğrisi karşılaştırıldığında, 22 denekten 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

Karsinogenez

Flukonazol 24 ay boyunca 2.5, 5 veya 10 mg/kg/gün (önerilen insan dozunun yaklaşık 2-7 katı) dozlarda, fare ve sıçanlarda karsinogenik 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 venniştir. 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

Nişasta

Aerosil

Magnezyum stearat

Sodyum lauril sülfat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen spesifik bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan ve rutubetten koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

FLUZOLE® 50 mg kapsül, kutuda, 7 kapsüllük Al/PVC blister ambalajda

6.6. Beşeri 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

MÜNİR ŞAHİN İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Yunus Mah. Sanayi Cad. No:22 34873 Kartal / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

230/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.03.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ