

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLUMASİN 100 mg/50 mL İ.V. infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Flukonazol 2 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 9 mg

Sodyum hidroksit k.m. (pH ayarlayıcı)

Enjeksiyonluk su 1 mL'ye tamamlayacak kadar.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

FLUMASİN infüzyon çözeltisidir.

Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FLUMASİN aşağıdaki mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 5.1).

FLUMASİN yetişkinlerde, aşağıdakilerin tedavisinde endikedir;

- Kriptokoksik menenjit (Bkz. Bölüm 4.4)
- Koksidioidomikoz (Bkz. Bölüm 4.4)
- İnvazif kandidiyazis
- Orofarengeal, özofageal kandidiyazis, kandidüri ve kronik mukokutan kandidiyazis dahil olmak üzere mukozal kandidiyaz
- Diş hijyeni veya topikal tedavi yetersizse kronik oral atrofik kandidiyaz (takma diş kaynaklı ağız yarası)

FLUMASİN yetişkinlerde aşağıdakilerin profilaksisinde endikedir.

- Yüksek nüks riski olan hastalarda kriptokok menenjitin tekrarlanması
- Relaps riski yüksek olan, HIV ile enfekte olan hastalarda orofarenjeal, özofajeal kandidiyazisin nüksü
- Uzamış nötropeni olan hastalarda kandidal enfeksiyonların profilaksisi (ör. kemoterapi alan ve hematolojik maligniteleri olan hastalar veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu alan hastalar gibi) (Bkz. Bölüm 5.1)

FLUMASİN, yaşları 0-17 arasında değişen yenidoğan bebekler, bebekler, küçük çocuklar, çocuklar ve adölesanlarda endikedir:

FLUMASİN immün sistemi baskılanmış olan hastalarda mukozal kandidiyazis (orofarenjeal, özofajeal), invazif kandidiyazis, kriptokoksik menenjit ve kandidial enfeksiyonların profilaksi tedavisinde kullanılır. FLUMASİN, tekrarlama riski yüksek olan çocuklarda kriptokok menenjitin nüksünü önlemek için idame tedavi olarak kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Kültür ve diğer laboratuvar çalışmalarının sonuçları bilinmeden önce tedaviye başlanabilir ancak sonuçlar belli olduğunda, tedavi gerektiği şekilde düzenlenmelidir.

Antifungallerin uygun kullanımı konusunda resmi kılavuzlara dikkat edilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Doz ayarlaması, mantar enfeksiyonunun niteliğine ve şiddetine göre yapılmalıdır. Çoklu doz gerektiren enfeksiyonların tedavisi, klinik parametreler veya laboratuvar testleri aktif mantar enfeksiyonunun azaldığını gösterene kadar sürdürülmelidir. Yetersiz tedavi süresi aktif enfeksiyonun nüksetmesine neden olabilir.

Yetişkinlerde kullanımı

Aşağıdaki pozolojiye uygun diğer flukonazol preparatları gerekebilir. Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde:

Endikasyonlar		Pozoloji	Tedavinin süresi
Kriptokokoz	Kriptokokal menenjit tedavisinde	Yükleme dozu: 1. günde 400 mg Sonraki doz: günde bir kez 200 mg- 400 mg	Genellikle en az 6-8 hafta. Hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda günlük doz 800 mg'a çıkarılabilir.
	Yüksek nüks riski olan hastalarda kriptokok menenjitinin tekrarlamasını önlemek için devam tedavisi.	Günde bir kez 200 mg	Belirsiz süre olmak üzere günlük 200 mg
Koksidiyoidomikoz		Günde bir kez 200 mg – 400 mg	11 ila 24 ay veya hastaya bağlı olarak daha uzun süre. Bazı enfeksiyonlar için ve özellikle

			meninjiyal hastalık için günde 800 mg düşünülebilir.
İnvazif kandidiyazis		Yükleme dozu: 1. günde 800 mg Sonraki doz: günde bir kez 400 mg	Genellikle, kandidemi için önerilen tedavi süresi ilk negatif kan kültürü sonucundan 2 hafta sonrasına ve kandidemiye yönelik belirti ve semptomların ortadan kalkmasına kadar.
Mukozal kandidiyazis	Orofarengeal kandidiyazis	Yükleme dozu: 1. günde 200 mg- 400 mg Sonraki doz: günde bir kez 100 mg- 200 mg	7- 21 gün (orofarengeal kandidiyazis remisyona girene kadar). Bağışıklık sistemindeki bozukluk nedeniyle ciddi risk altında olan hastalarda daha uzun süre kullanılabilir.
	Özofajiyal kandidiyazis	Yükleme dozu: 1. günde 200 mg- 400 mg Sonraki doz: günde bir kez 100 mg- 200 mg	14- 30 gün (özofagus kandidiyazis remisyona girene kadar). Bağışıklık sistemindeki bozukluk nedeniyle ciddi risk altında olan hastalarda daha uzun süre kullanılabilir.
	Kandidüri	Günde bir kez 200 mg – 400 mg	7- 21 gün. Bağışıklık sistemindeki bozukluk nedeniyle ciddi risk altında olan hastalarda daha uzun süre kullanılabilir.
	Kronik atrofik kandidiyazis	Günde bir kez 50 mg	14 gün
	Kronik mukokutanöz kandidiyazis	Günde bir kez 50 mg – 100 mg	28 güne kadar. Enfeksiyonun şiddetine, altta yatan immün komplikasyona ve enfeksiyona bağlı olarak

			daha uzun süre kullanılabilir.
HIV enfeksiyonu olan, relaps riski yüksek olanlarda mukozal kandidiyazis nüksünün önlenmesinde	Orofarengeal kandidiyazis	Günde bir kez 100 mg -200 mg ya da haftada 3 defa 200 mg	İmmün sistemi kronik olarak baskılanmış hastalar için belirsiz bir süre
	Özofajiyal kandidiyazis	Günde bir kez 100 mg -200 mg ya da haftada 3 defa 200 mg	İmmün sistemi kronik olarak baskılanmış hastalar için belirsiz bir süre
Uzamış nötropeni hastalarında kandidiyazis enfeksiyonların profilaksisinde		Günde bir kez 200 mg – 400 mg	Tedavi, nötropenin beklenen başlangıcından birkaç gün önce başlamalı ve nötrofil sayısının mm ³ başına 1000 hücrenin üzerine çıkmasından ve nötropeni iyileşmesinden 7 gün sonrasına kadar devam etmelidir.

Uygulama şekli:

FLUMASİN infüzyon çözeltisi damar içine uygulanır.

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

FLUMASİN, %0,9 sodyum klorür çözeltisi içinde formüle edilmiştir ve her 100 mg'ı (50 mL torba) 7,5 mmol Na⁺ ve aynı miktar Cl⁻ ihtiva eder. FLUMASİN dilüe bir tuz çözeltisi içerdiğinden, sodyum veya su kısıtlaması gereken hastalarda, çözelti uygulama hızına dikkat gösterilmelidir. FLUMASİN intravenöz infüzyonu, aşağıdaki uygulama sınırları ile uyumludur.

- Ringer çözeltisi
- Hartmann çözeltisi
- %4,2 Sodyum bikarbonat
- Fizyolojik tuzlu su

FLUMASİN mevcut bir IV setinden yukardaki çözeltilerden birisi içinde infüzyon halinde verilebilir. Her ne kadar spesifik bir geçimsizlik gözlenmemişse de infüzyondan önce herhangi diğer bir ilaç ile karıştırılması tavsiye edilmez.

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 hemodiyaliz seansı sonrası %100

Hemodiyalize giren hastalar, her hemodiyalizin ardından önerilen dozun %100'ünü, diyalizin olmadığı günlerde kreatinin klirenslerine göre azaltılmış doz almalıdırlar.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı ile ilgili bilgi sınırlıdır. Bu yüzden flukonazol, karaciğer disfonksiyonu olan hastalara dikkatli biçimde uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar için maksimum günlük doz 400 mg'ı aşmamalıdır. Erişkinlerdeki benzer enfeksiyonlarda olduğu gibi tedavi süresi klinik ve mikolojik cevaba bağlıdır. Flukonazol günde tek bir doz olarak verilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan pediyatrik hastalarda kullanım için "Böbrek yetmezliği" bölümüne bakınız. Flukonazolün farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan pediyatrik popülasyonda çalışılmamıştır (çoğunlukla renal olgunlaşmayı sergilememiş "Yenidoğan bebek dönemi"ndekiler için aşağıdaki tabloyu inceleyiniz).

Bebekler, küçük çocuklar ve çocuklarda (28 gün ile 11 yaş arası):

Endikasyon	Pozoloji	Öneriler
Mukozal kandidiyazis	Başlangıç dozu: 6 mg/kg Devam dozu: günde bir kez 3 mg/kg	Başlangıç dozu, stabil seviyeyi daha hızlı elde etmek için ilk günde kullanılabilir.
İnvazif kandidiyazis Kriptokoksik menenjit	Doz: günde bir kez 6-12 mg/kg	Enfeksiyonun ciddiyetine göre

Nüks riski yüksek çocuklarda, kriptokoksik menenjitin nüksünü önlemek için bakım tedavisi	Doz: günde bir kez 6 mg/kg	Enfeksiyonun ciddiyetine göre
İmmün sistemi baskılanması olan hastalarda <i>Candida</i> profilaksisinde	Doz: günde bir kez 3-12 mg/kg	İndüklenmiş nötropenin derecesine ve süresine bağlı olarak (Bkz. Yetişkin pozolojisi)

Adölesanlarda (12-17 yaş arası):

Kiloya ve pubertal gelişime bağlı olarak doktor hangi pozolojinin (yetişkin veya çocuk) daha uygun olacağına karar vermelidir. Klinik verilere göre çocuklardaki flukonazol klirensi yetişkinlerde görünenden daha yüksektir.

Erişkinlerde 100, 200 ve 400 mg'lık bir doz, benzer bir sistemik maruziyet elde etmek için çocuklarda 3, 6 ve 12 mg/kg'lık bir doza karşılık gelir.

Yenidoğanlarda (0-27 gün):

Yenidoğanlarda flukonazol atılımı yavaştır.

Yenidoğan bebeklerde bu pozolojiyi desteklemek için birkaç farmakokinetik veri vardır (Bkz. Bölüm 5.2).

Yaş aralığı	Pozoloji	Öneri
Yenidoğan bebek (0 -14 gün)	Bebekler, küçük çocuklar ve çocuklar için aynı mg /kg doz her 72 saatte bir verilmelidir.	Her 72 saatte bir maksimum 12 mg/kg doz aşılmamalıdır.
Yenidoğan bebek (15- 27 gün)	Bebekler, küçük çocuklar ve çocuklar için aynı mg /kg doz her 48 saatte bir verilmelidir.	Her 48 saatte bir maksimum 12 mg/kg doz aşılmamalıdır

Geriatrik 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

- FLUMASİN, bu ilaca, ilacın etkin maddesine, yardımcı maddelerden herhangi birine 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 CYP 3A4 enzimi aracılığıyla metabolize edilen sisaprid, astemizol, pimozid ve kinidin, eritromisin gibi diğer ilaçların birlikte uygulanması, flukonazol alan hastalarda kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tinea kapitis

Çocuklarda, tinea kapitis tedavisinde flukonazol çalışılmıştır. Flukonazol griseofulvine üstün değildir ve geniş kapsamlı başarı oranı %20'nin altındadır. Bu yüzden, tinea kapitis tedavisinde kullanılmamalıdır.

Kriptokokkozis

Flukonazolün pulmoner kriptokokkozis ve kütanoz kriptokokkozis gibi diğer bölgelerdeki kriptokokkozis tedavisindeki etkililiğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Bu durum dozlama tavsiyelerine engel olur.

Derin endemik mikozlar

Flukonazolün paracoccidioidomycosis, lymphocutaneous sporotrichosis ve histoplasmosis gibi diğer endemik mikozların tedavisindeki etkililiğine ilişkin kanıtlar yeterli değildir. Bu durum dozlama tavsiyelerine engel olur.

Renal sistem

FLUMASİN, renal disfonksiyonu olan hastalara dikkatli biçimde uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Adrenal yetmezlik

Ketokonazolün adrenal yetmezliğe sebep olduğu bilinmektedir ve bu aynı zamanda seyrek de olsa flukonazol için de geçerlidir. Prednizon ile beraber tedavi alınmasıyla bağlantılı olan adrenal yetmezlik için bkz. Bölüm 4.5.

Hepato-bilier sistem

FLUMASİN, karaciğer disfonksiyonu olan hastalara dikkatli biçimde uygulanmalıdır.

Özellikle altta yatan ciddi tıbbi durumları olan hastalarda FLUMASİN, kullanımı nadiren ölüm dahil ciddi hepatik toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Flukonazole bağlı hepatotoksisite durumlarında; hastanın yaşı ya da cinsiyetiyle, tedavinin süresiyle ve toplam günlük dozla açık bir ilişki gözlenmemiştir. Flukonazol hepatotoksitesisi, genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olmuştur.

Flukonazol tedavisi boyunca anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanan hastalar, daha ciddi hepatik hasar gelişme riskine karşı takip edilmelidir.

Ciddi hepatik etkilere karşı (ciddi asteni, anoreksi, sürekli bulantı, kusma, sarılık) hastalar

bilgilendirilmelidir. Flukonazole bağlı olabilecek karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik bulgu ya da semptomlar gelişirse flukonazol hemen kesilmeli ve bir doktora danışılmalıdır.

Kardiyovasküler sistem

Flukonazol dahil bazı azoller, elektrokardiyografide QT aralığının uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Flukonazol, rektifiye edici potasyum kanalının akımını (I_{Kr}) önleme yoluyla QT aralığının uzamasına sebep olur. Diğer tıbbi ürünlerin (amiodaron gibi) neden olduğu QT aralığının uzaması, sitokrom P450 (CYP) 3A4'ün inhibisyonu yoluyla arttırılabilir. Pazarlama sonrası gözlem sırasında, FLUMASİN, alan hastalarda çok nadir olarak QT aralığının uzaması ve torsades 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. Hipokalemisi ve ileri derecede kardiyak yetmezliği olan hastalar hayatı tehdit edici ventriküler aritmi ve torsades de pointes geçirme konusunda yüksek risk altındadır.

FLUMASİN, proaritmik durumu olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

QT aralığını uzattığı bilinen ve sitokrom P450 (CYP) 3A4 ile metabolize olan ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Halofantrin

Halofantrinin tavsiye edilen terapötik dozlarda QT aralığını uzattığı gösterilmiştir ve halofantrin CYP3A4 substratıdır. Bu yüzden flukonazol ile birlikte kullanımı tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Dermatolojik reaksiyonlar

Flukonazol ile tedavi sırasında hastalarda nadiren toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu gibi döküntülü deri reaksiyonları gelişmiştir. Eozinofili ile birlikte ilaç reaksiyonu ve sistemik semptomlar (DRESS sendromu) rapor edilmiştir. 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 düşünölen bir deri döküntüsü görölrse, bu ajanla tedavi kesilmelidir. İnvazif/sistemik fungal enfeksiyonu olan hastalarda deri döküntüsü oluşursa, bunlar yakından takip edilmeli ve büllöz lezyonlar veya eritema multiforme gelişecek olursa flukonazol kesilmelidir.

Hipersensitivite

Ender vakalarda, diğer azollerde göröldüğü gibi anafilaksi bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3).

Sitokrom P450

Flukonazol, orta dereceli CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörüdür. Flukonazol ayrıca güçlü bir CYP2C19 inhibitörüdür. Flukonazolle ve CYP2C9, CYP3A4 ve CYP2C19 aracılığıyla metabolize edilen dar terapötik penceresi olan ilaçlarla eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalar izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Terfenadin

Günde 400 mg'dan az flukonazol dozları ile beraber terfenadin kullanılan hastalar dikkatlice izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Kandidiyazis

Çalışmalar, *C. albicans* haricindeki *Kandida* enfeksiyonlarının görülme sıklığının arttığını göstermiştir. Bunlar genellikle doğal olarak dirençlidir (örneğin *C. krusei* ve *C. auris*) ya da flukonazole karşı azalmış duyarlılık gösterirler (*C. glabrata*). Bu tür enfeksiyonlar, tedavi başarısızlığına bağlı olarak alternatif antifungal tedavi gerektirebilir. Bu nedenle reçete eden kişilere çeşitli *Kandida* türlerinde flukonazol direncinin görülme sıklığını dikkate almaları tavsiye edilir. FLUMASİN'in içeriğinde sodyum klorür bulunur. Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan 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 *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. Flukonazol alan hastalarda sisaprid ile birlikte tedavi kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Terfenadin:

Terfenadin ile birlikte azol 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 alımı beraber uygulanan terfenadinin plazma seviyelerini önemli ölçüde yükseltmiştir. Terfenadin ile beraber 400 mg veya daha fazla dozlarda flukonazol kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Günde 400 mg'dan az flukonazol dozları ile beraber terfenadin kullanılan hastalar ise dikkatlice izlenmelidir.

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).

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 torsade de pointes oluşumuna neden olabilir.

Flukonazolün pimozidle birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Kinidin:

In 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).

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 (Bkz. Bölüm 4.3).

Aşağıdaki diğer tıbbi ürünler ile kullanımı tavsiye edilmez:

Halofantrin:

Flukonazol, CYP3A4 üzerinde inhibisyon etkisi nedeniyle halofantrinin plazma konsantrasyonunu artırabilir. Flukonazol ile halofantrinin eşzamanlı kullanımı, kardiyotoksisite (uzamış QT aralığı, *torsades de pointes*) ve sonuç olarak ani kalp ölümü riskini artırma potansiyeline sahiptir. Bu kombinasyondan kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Aşağıdaki diğer tıbbi ürünler ile kullanımı dikkatle uygulanmalıdır:

Amiodaron:

Flukonazolün amiodaron ile beraber verilmesi QT aralığı uzamasını artırabilir. Flukonazol ile amiodaronun beraber verilmesi gerekli ise, özellikle yüksek doz flukonazolde (800 mg), dikkatle uygulanmalıdır.

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

Diğer tıbbi ürünlerin flukonazol üzerine etkisi

Rifampisin:

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

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

Hidroklorotiazid:

Kinetik bir etkileşim çalışmasında, flukonazol alan sağlıklı gönüllülerde birlikte çoklu dozlarda hidroklorotiazid verilmesi, flukonazol plazma seviyelerini %40 artırmıştır. Bu şekilde bir büyüklük, eşzamanlı olarak diüretik alan hastalardaki flukonazol doz rejiminde bir değişimi gerekli kılmaz.

Flukonazolün diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi:

Flukonazol, sitokrom P450 (CYP) 2C9 izoenziminin potent inhibitörü ve orta CYP3A4'ün orta düzeyde inhibitörüdür. Flukonazol aynı zamanda CYP2C19 izoenziminin güçlü bir inhibitörüdür. Aşağıda açıklanan gözlenmiş/belgelenmiş etkileşimlere ek olarak, flukonazole birlikte uygulanan ve CYP2C9, CYP2C19 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).

Abrositinib:

Flukonazol (CYP2C19, 2C9, 3A4 inhibitörü) abrositinib aktif kısmının maruziyetini %155 arttırmıştır. Flukonazol ile birlikte uygulanıyorsa, abrositinib dozunu reçetede önerildiği şekilde ayarlayınız.

Alfentanil:

Flukonazol (400 mg) ve intravenöz alfentanilin (20mcg/kg) sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanıldığı bir çalışmada, alfentanilin EAA10'sı 2 kat artmıştır. 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 eşzamanlı 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 antagonizmi. Bu klinik çalışmalarda elde edilen sonuçların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Antikoagulanlar:

Etkileşim çalışmasında, sağlıklı erkeklerin varfarin kullanımından sonra flukonazol protrombin zamanını 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. Flukonazol ve varfarinin beraber kullanıldığı durumlarda muhtemelen varfarin metabolizmasının CYP2C9 ile inhibisyonundan dolayı, protrombin zamanı 2 kata kadar artmıştır. Kumarin tipi antikoagulan alan hastalarda protrombin zamanı dikkatlice takip edilmelidir. Varfarin dozunun ayarlanması gerekli olabilir.

Benzodiazepinler (Kısa etkili) (midazolam, triazolam gibi):

Midazolamın oral uygulamasını takiben, flukonazol, midazolamın konsantrasyonunda ve psikomotor etkilerinde belirgin bir artışa yol açmıştır. Oral olarak flukonazol 200 mg ve midazolam 7,5 mg'in birlikte alınması EAA ve yarılanma ömrünü sırasıyla 3,7 kat ve 2,2 kat arttırmıştır. Günlük olarak 200 mg Flukonazol ve 0,25 mg triazolamın oral yoldan eş zamanlı verilmesi EAA ve yarılanma ömrünü sırasıyla 4,4 kat ve 2,3 kat arttırmıştır. Flukonazol ile birlikte uygulandığında triazolam etkisinde uzama ve artış görülmüştür. Flukonazol ile tedavi edilen hastalarda, beraberinde benzodiazepin tedavisi gerekliyse, benzodiazepin dozunun azaltılması düşünülmeli ve hastalar uygun şekilde izlenmelidir.

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 ve felodipin) CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Flukonazol, kalsiyum kanal antagonistlerinin sistemik maruziyetini artırma potansiyeline sahiptir. Advers olaylar için sık izleme önerilmektedir.

Selekoksisib:

Flukonazol (günde 200 mg) ve selekoksisibin (200 mg) eşzamanlı tedavisi sırasında, selekoksisibin C_{maks} ve EAA düzeyleri sırasıyla %68 ve %134 oranında artmıştır. Flukonazol ile birleştirildiğinde, selekoksisib 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.

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. Fentanil için doz ayarlaması gerekebilir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:

Flukonazol, atorvastatin ve simvastatin gibi CYP3A4 ile veya fluvastatin (statinin karaciğer metabolizmasında azalma) gibi CYP2C9 ile metabolize edilen HMG-Co A redüktaz inhibitörleriyle birlikte uygulandığında miyopati ve rabdomiyoliz riski artar (doza bağlı olarak). 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. Statin reçete bilgilerinde belirtildiği gibi daha düşük dozlarda HMG-CoA redüktaz inhibitörleri gerekli olabilir.

İbrutinib:

CYP3A4 orta derecedeki inhibitörleri (flukonazol gibi), ibrutinibin plazma konsantrasyonlarını artırır ve toksisite riskini arttırabilir. Kombinasyon şeklinde kullanım şart ise, inhibitör kullanımı boyunca ibrutinib dozu günde bir kez 280 mg'a (iki kapsül) düşürülmeli ve hasta klinik olarak yakından takip edilmelidir.

İvacaftor (aynı terapötik alandaki ilaçlar ile kombine veya yalnız):

Kistik fibroz transmembran kondüktör regülatör potansiyatörü olan ivakaftor ile birlikte kullanımı ivakaftora maruz kalmayı 3 kat, hidroksimetil-ivakaftor (M1) maruziyetini de 1,9 kat arttırmıştır. İvakaftor (yalnız veya kombine) reçete bilgilerinde belirtildiği gibi ivacaftor (yalnız veya kombine) dozunun azaltılması gereklidir.

Olaparib:

CYP3A4 orta derecedeki inhibitörleri (flukonazol gibi), olaparibin plazma konsantrasyonlarını artırır; eş zamanlı kullanım önerilmez. Kombinasyon şeklinde kullanım şart ise, olaparib dozunu günde iki kez 200 mg ile sınırlayınız.

İmmünosüpresörler (siklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus gibi):

Siklosporin:

Flukonazol siklosporinin EAA değerini ve konsantrasyonunu anlamlı şekilde artırır. Günlük 200 mg flukonazol ile 2,7 mg/ kg siklosporin kullanımında siklosporinin EAA değerinde 1,8 katlık bir artış olmuştur. Bu kombinasyon, siklosporin konsantrasyonuna bağlı olarak, siklosporin dozajı azaltılarak kullanılabilir.

Everolimus:

İn vivo ve *in vitro* olarak çalışılmamıştır ancak flukonazol CYP3A4 inhibisyonuyla everolimusun serum konsantrasyonlarını artırabilir.

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.

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.

Losartan:

Flukonazol, losartan ile tedavi sırasında oluşan anjiyotensin II-reseptör üzerindeki antagonist etkinin çoğundan sorumlu olan aktif metabolitine (E-31 74) losartan dönüşümünü inhibe eder. Hastalar, kan basınçlarını sürekli olarak izletmelidir.

Lurasidon:

Flukonazol gibi orta derecede CYP3A4 inhibitörleri, lurasidon plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Eş zamanlı kullanımdan kaçınılamazsa, lurasidon reçete bilgilerinde belirtildiği gibi lurasidon dozunu azaltınız.

Metadon:

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

Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar:

Flurbiprofenin C_{maks} 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_{max} ve EAA düzeyi sırasıyla %15 ve %82 oranında artmıştır.

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

Fenitoin:

Flukonazol fenitoinin hepatik metabolizmasını inhibe eder. 200 mg Flukonazol ve 250 mg fenitoinin intravenöz olarak birlikte kullanılması fenitoinin EAA24 düzeyinde %75'lik C_{min} düzeyinde ise %128'lik bir artışa neden olur. Eğer bu iki ilacın birlikte kullanımı gerekiyorsa, fenitoin toksisitesini önlemek için serum fenitoin düzeyleri takip edilmelidir.

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 uygulandığında, rifabutinin serum konsantrasyonlarında %80'e kadar artışa sebep olan bir etkileşim olduğu bildirilmiştir. Flukonazol ve rifabutinin beraber uygulandığı hastalarda uveit rapor edilmiştir. Kombinasyon tedavilerinde rifabutin toksisitesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Sakinavir:

Flukonazol, sakonavirin EAA düzeyini yaklaşık %50, C maks düzeyini ise yaklaşık %55 artırır. Bunun nedeni sakonavirin hepatik metabolizmasının CYP3A4 tarafından inhibe edilmesi ve P-glikoprotein inhibisyonudur. Sakinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır ve daha belirgin olabilir. Sakinavir dozunun ayarlanması gerekebilir.

Sülfonilüreler:

Flukonazolün sağlıklı gönüllülerde, sülfonilüreler (klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) ile birlikte kullanıldığında serum yarı ömürlerini uzattığı gösterilmiştir. Birlikte kullanım esnasında kan glukoz seviyelerinde sık sık izleme ve sülfonilüre dozajında uygun azaltma önerilir.

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.

Tofasitinib:

Tofasitinib, hem CYP3A4'ün orta dereceli inhibitörleri hem de CYP2C19'un güçlü inhibitörleri (örn., flukonazol) ile birlikte uygulandığında, tofasitinibin plazma konsantrasyonu artar. Bu nedenle, bu ilaçlar ile kombine kullanılması gerekiyorsa, tofasitinib dozunun günde bir kez 5 mg'a düşürülmesi önerilmektedir.

Tolvaptan:

Bir CYP3A4 substratı olan tolvaptan, orta dereceli bir CYP3A4 inhibitörü olan flukonazol ile birlikte uygulandığında, tolvaptan maruziyeti önemli ölçüde artar (EAA'da %200; Cmaks'ta %80), ve özellikle anlamlı diürez, dehidrasyon ve akut böbrek yetmezliği gibi advers reaksiyonların riskinde önemli bir artış olur. Eş zamanlı kullanım durumunda, tolvaptan reçete bilgilerinde belirtildiği şekilde tolvaptan dozu azaltılmalı ve tolvaptana bağlı advers reaksiyonların oluşma riskine karşı hasta yakından takip edilmelidir.

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 kombinasyon tedavisi alan bir hastayla ilgili vaka raporuna göre, Merkezi Sinir Sistemi (MSS) ile ilgili istenmeyen etkiler, psödötümör serebri biçiminde gelişmiştir; bu etkiler, flukonazol tedavisi kesildikten sonra kaybolmuştur. Bu kombinasyon kullanılabilir, ancak MSS ile ilgili istenmeyen etkilerin insidansı dikkate alınmalıdır.

Vorikonazol (CYP 2C9, CYP2C19 ve CYP 3A4 inhibitörü):

Vorikonazol (1 gün 12 saatte bir 400 mg, sonrasında 2,5 gün 12 saatte bir 200 mg) ile flukonazolün (1 gün 400 mg, sonrasında 4 gün 24 saatte bir 200 mg) oral olarak birlikte uygulandığı 8 sağlıklı erkek bireyde, vorikonazolün Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla %57 (%90 Cl: %20, %107) ve %79 (%90 Cl: %40, %128) artmıştır. Vorikonazol ve flukonazolün bu etkiyi elimine edecek azaltılmış dozu ya da sıklığı belirlenmemiştir. Eğer flukonazolden sonra vorikonazol uygulanırsa, vorikonazol kaynaklı yan etkilerin izlenmesi tavsiye edilir.

Zidovudin:

Zidovudinin, flukonazol ile birlikte kullanımda oral zidovudin klirensindeki yaklaşık %45'lik azalma nedeniyle zidovudinin Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla %84 ve %74 artmıştır. 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.

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.

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. Bu nedenle, bu dozlarda, çoklu doz flukonazol kullanımının, kombine oral kontraseptiflerin etkinliği üzerine bir etkisi olması beklenmemektedir.

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 özel bir öneri bulunmamaktadır. (Bkz. Bölüm 4.5)

Gebelik dönemi

Flukonazolün, ilk trimesterde 400-800 mg/gün dozda uzun süreli kullanımı konjenital anomali riskini arttırabilir.

Yapılan gözlemsel bir çalışma, ilk trimesterde flukonazol ile tedavi edilen kadınlarda spontan düşük riskinin arttığını göstermiştir.

İlk trimesterde uygulanan ≤ 150 mg kümülatif flukonazol dozu ile tedavi edilen birkaç bin hamile kadından elde edilen veriler, fetüste genel malformasyon riskinde herhangi bir artış olmadığını göstermiştir. Büyük bir gözlemsel kohort çalışmasında oral flukonazole ilk trimesterde maruziyet topikal azoller ile tedavi edilen kadınlara kıyasla ≤ 450 mg kümülatif dozlar ile tedavi edilen her bin kadında yaklaşık 1 ek vakaya ve 450 mg'ın üzerindeki kümülatif dozlarla tedavi edilen her bin kadında 4 ek vakaya karşılık gelen kas-iskelet sistemi malformasyonu riskinde düşük bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Ayarlanmış rölatif risk, 150 mg oral flukonazol için 1,29 (%95 GA 1,05- 1,58) ve flukonazolün 450 mg üzerindeki dozları için 1,98 (%95 GA 1,23 – 3,17) olmuştur.

Koksidioidomikozis tedavisi sebebiyle 3 ay süresince veya daha uzun süre yüksek dozda (400-800 mg/gün) flukonazol kullanan annelerin çocuklarında çoklu konjenital anomaliler (brakisefali, kulak displazisi, dev ön fontanel, femoral yayma ve radyo-humeral sinostoz dahil) bildirilmiştir. Bu etkiler ile flukonazol arasındaki ilişki belirsizdir.

FLUMASİN'in gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunabilir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kalmadan önce, tek bir dozdan veya bir tedavi kürünün kesilmesinden sonra yaklaşık 1 haftalık bir arınma dönemi (5-6 yarı ömre karşılık gelir) önerilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Flukonazol standart dozu ve kısa dönem tedavisi gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Flukonazol yüksek dozlarda ve/veya uzatılmış tedavi rejimi hayatı tehdit edici bir enfeksiyonun varlığı dışında hamilelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Flukonazol anne sütünde, plazmaya benzer konsantrasyonlarda bulunur. Tek doz 150 mg ya da daha az flukonazol kullanımı sonrası emzirme sürdürülebilir. Ancak, daha yüksek dozlarda ya da tekrarlı kullanımdan sonra emzirme önerilmemektedir. Anne sütünün gelişimsel ve sağlık yararları, annenin klinik olarak flukonazol tedavisi ihtiyacı, anne sütü ile beslenen çocuğun flukonazole maruziyetine veya maternal koşullarla ilişkili olabilecek potansiyel advers etkileri ile birlikte değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Flukonazol erkek ve dişi sıçanların doğurganlığını etkilememiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FLUMASİN'in araç ve makine kullanma üzerine etkilerine dair bir çalışma yapılmamıştır. Araç veya makine kullanırken, ara sıra baş dönmesi veya nöbetlerin ortaya çıkabileceği konusunda hastalar uyarılmalı (Bkz. Bölüm 4.8) ve bu semptomları kendilerinde görmeleri durumunda araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Özet güvenlik profili:

Flukonazol tedavisiyle ilişkili olarak, eozinofili ile birlikte ilaç reaksiyonu ve sistemik semptomlar (DRESS sendromu) rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

En sık (>1/10) görülen yan etkiler baş ağrısı, karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma, alanin aminotransferaz düzeyinde artış, aspartat aminotransferaz düzeyinde artış, kan alkalın fosfotaz düzeyinde artış ve döküntüdür.

Bazı hastalarda, özellikle AİDS 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) gözlenmiştir, fakat bunların klinik anlamı ve tedavi ile olan ilişkisi açık değildir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Anemi

Seyrek : Agranulositoz, lökopeni, nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek : Anaflaksi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan : İştah azalması

Seyrek : Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Uykusuzluk, uykululuk hali

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş ağrısı

Yaygın olmayan : Nöbetler, baş dönmesi, parestezi, tat bozukluğu

Seyrek : Titreme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan : Vertigo

Kardiyak hastalıkları

Seyrek : QT uzaması, Torsades de pointes (Bkz. Bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Karın ağrısı, diyare, bulantı ve kusma

Yaygın olmayan : Konstipasyon, dispepsi, gaz ve ağız kuruluğu.

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın : Alanin aminotransferazda artış, aspartat aminotransferazda artış, kan alkalik fosfatazda artış (Bkz. Bölüm 4.4)

Yaygın olmayan : Kolestaz, sarılık, bilirubinde artış (Bkz. Bölüm 4.4)

Seyrek : Nadiren ölüme de sonuçlanan hepatik toksisite, hepatik yetmezlik, hepatit, hepatosellüler nekroz, hepatosellüler hasar, sarılık (Bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Döküntü

Yaygın olmayan : Prurit, ürtiker, terlemede artış, ilaç erüpsiyonu (Fiks ilaç erüpsiyonu dahil)

olacak şekilde) (Bkz. Bölüm 4.4)
Seyrek : Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, akut yaygın ekzantematöz püstüloz (Bkz. Bölüm 4.4), eksfoliyatif dermatit, eksfoliyatif deri hastalıkları, anjiödem, alopesi
Bilinmiyor : Eozinofili ve sistemik semptomlar ile gözlenen ilaç reaksiyonu (DRESS)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan : Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan : Yorgunluk, halsizlik, asteni, ateş

Pediyatrik hastalar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Flukonazol ile ilgili doz aşımı vakaları bildirilmiştir ve kişide halüsinasyonlar gelişmiş ve paranoid davranışlar rapor edilmiştir.

Aşırı 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: Sistemik kullanılan antimikotikler, triazol türevleri, antifungal ilaçlar
ATC kodu: J02AC01

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Flukonazolün oral veya intravenöz uygulamalarının farmakokinetik özellikleri birbirine benzemektedir.

Emilim:

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 yarı ömrü yaklaşık 30 saattir. Plazma konsantrasyonları doza 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 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)'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:

Flukonazol çok az metabolize olur. Radyoaktif dozun sadece %11'i değişmiş şekilde idrar ile atılmıştır. Flukonazol CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimlerinin (Bkz. Bölüm 4.5) selektif bir inhibitörüdür. Flukonazol ayrıca CYP2C19 izoenziminin de inhibitörüdür.

Eliminasyon:

Flukonazolün plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 30 saattir. Başlıca atılım yolu böbrek olup, uygulanan dozun yaklaşık %80' i idrarda değişmemiş ilaç halinde bulunur. Flukonazol klirensi, kreatinin klirensi ile orantılıdır. Sirkülasyonda olan metabolitlere ait bir kanıt saptanmamıştır.

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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Mevcut değil.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik

Ciddi böbrek yetmezliği (GFR <20 mL/dak) olan hastalarda yarılanma ömrü 30 saatten 98 saate çıkmıştır. Sonuç olarak dozun azaltılması gereklidir. Flukonazol hemodiyaliz ile ve daha az miktarda peritoneal diyaliz ile vücuttan atılır. 3 saatlik bir hemodiyaliz seansı sonrası flukonazolün yaklaşık %50'si kandan elimine edilmiş olur.

Laktasyon döneminde farmakokinetik:

Dönemsel ya da düzenli olarak emziren 10 kadında yapılan bir farmakokinetik çalışmada, 150 mg flukonazol alımından 48 saat sonra plazmadaki ve anne sütündeki flukonazol konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Flukonazol anne sütünde tespit edilmiş olup, ortalama konsantrasyonu maternal plazmanın yaklaşık %98'idir. Ortalama en yüksek anne sütü konsantrasyonu, doz sonrası 5,2 saatte 2,61 mg/l'dir. Bebeğin anne sütünden (ortalama süt tüketimi 150 mL/kg/gün olduğu varsayılarak), alacağı günlük tahmini flukonazol dozu ortalama en yoğun süt konsantrasyonuna dayanılarak 0,39 mg/kg/gün'dür. Bu oran, önerilen yenidoğan (<2 haftalık) dozunun yaklaşık %40'ı ya da mukozal kandidiyaz için önerilen bebek dozunun %13'üdür.

Çocuklarda farmakokinetik:

İki tane tek-doz çalışması, 2 tane çoklu-doz çalışması ve prematüre yenidoğanlarda yapılan 1 çalışmadan oluşan 5 çalışmada yer alan 113 pediatri hastasının farmakokinetik verileri değerlendirilmiştir. Bir çalışmadan elde edilen veriler çalışma boyunca formülasyon yolağında yapılan değişiklikler nedeniyle yorumlanamamıştır. İnsani amaçlı ilaca erken erişim programı çalışmasından ilave veriler elde edilmiştir.

9 aylık ile 15 yaş arası çocuklara 2-8 mg/kg flukonazol uygulanmasının ardından 1 mg/kg doz birim başına 38 mcg.saat/mL civarında bir EAA değeri saptanmıştır. Ortalama flukonazol plazma eliminasyon yarı ömrü 15 ila 18 saat arasında değişmiştir, dağılım hacmi çoklu doz sonrasında yaklaşık 880 mL/kg bulunmuştur. Tek doz sonrasında yaklaşık 24 saatlik daha yüksek bir flukonazol plazma eliminasyon yarı ömrü saptanmıştır. Bu süre 11 gün ila 11 aylık arası çocuklarda 3 mg/kg tek bir IV uygulama sonrasındaki flukonazol plazma eliminasyon yarı ömrü ile karşılaştırılabilir. Bu

yaş grubundaki dağılım hacmi 950 mL/kg civarında bulunmuştur.

Yenidoğanlarda flukonazol ile deneyim prematüre yenidoğanlarla yapılan farmakokinetik çalışmalarıyla sınırlıdır. Ortalama gebelik süresi 28 hafta civarında olan 12 pre-term yenidoğanda ilk dozda yaş ortalaması 24 saat (9-36 saat arası), ortalama doğum kilosu 0,9 kg'dır (0,75-1,10 kg arası). 7 hasta protokolü tamamlamıştır; her 72 saatte bir 6 mg/kg intravenöz flukonazol infüzyonu maksimum beş gün süreyle yapılmıştır. Ortalama yarı ömür (saat) 1.günde 74 (44-185 arası) olup, zamanla azalarak 7. günde ortalama 53 (30-131 arası) ve 13.günde 47 (27-68 arası) saate düşmüştür. EAA (mcg.saate/mL) 1.günde 271 (173-385 arası) olup, 7. günde artarak ortalama 490 (292-734 arası) olmuş ve 13.günde azalarak ortalama 360 (167-566 arası) olmuştur. Dağılım hacmi (mL/kg) 1.günde 1,183 (1,070-1,470 arası) olup zamanla artarak 7.günde ortalama 1,184 (510-2,130 arası) ve 13.günde ortalama 1,328 (1,040-1,680 arası) olmuştur.

Yaşlılarda farmakokinetik:

22 denekle 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.saate/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.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan çalışmalardaki etkiler, yalnızca klinik kullanımla çok az ilgili olduğunu gösterecek şekilde insan maruziyetini yeterince aştığı düşünülen maruziyetlerde gözlenmiştir.

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. *In 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 toksisitesi

Oral 5,10 veya 20 mg/kg/gün flukonazol dozları veya parenteral 5,25 veya 75 mg/kg/gün flukonazol dozları uygulanan dişi ve erkek sıçanların fertilitesi etkilenmemiştir.

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) ile 320 mg/kg arasında değişen dozlarda artmıştır; fetal anormallikler arasında dalgalı kaburgalar, yarı damak ve anormal kranyofasiyal kemikleşme yer almıştır.

20 mg/kg oral yoldan flukonazol uygulanması sonucu doğum başlangıcı kısa bir süre gecikmiştir ve 20 mg/kg ve 40 mg/kg intravenöz dozlarda birkaç vakada distosi ve doğum süresinde uzama görülmüştür. 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)

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen spesifik bir geçimsizliği yoktur.

FLUMASİN intravenöz infüzyonu, aşağıdaki uygulama sıvıları ile uyumludur.

- a) Ringer çözeltisi
- b) Hartmann çözeltisi
- c) %4,2 Sodyum bikarbonat
- d) Fizyolojik tuzlu su

FLUMASİN mevcut bir IV setinden yukardaki çözeltilerden birisi içinde infüzyon halinde verilebilir. Her ne kadar spesifik bir geçimsizlik gözlenmemişse de infüzyondan önce herhangi diğer bir ilaç ile karıştırılması tavsiye edilmez.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

FLUMASİN 100 mg/50 mL İ.V. İnfüzyonluk Çözelti; üç katlı malzemedan yapılmış (PET/Alu/PE) Alüminyum esaslı overpouch içerisine yerleştirilen, polipropilen port ve polipropilen kır-aç (break-off) cinsi kapaklı, 50 mL infüzyon çözeltisi içeren 100 mL'lik PP (Polipropilen) torbadır.

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

Haver Trakya İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ulaş OSB Mah. D100 Cad. No:28/1, Ergene 2 OSB
Ergene/TEKİRDAĞ
Tel: 0 282 655 55 05
Faks: 0 282 655 55 32

8. RUHSAT NUMARASI

201846

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.07.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ