

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLUZOLE® 150 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Flukonazol 150 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen) 146,15 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

1 no'lu kırmızı kapsül içinde beyaz homojen toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Flukonazol, yetişkinlerde aşağıdaki hastalıkların tedavisinde endikedir.

- Kriptokokal menenjit (Bkz. Bölüm 4.4)
- Koksidioidomikoz (Bkz. Bölüm 4.4)
- İnvaziv kandidiyaz
- Orofaringeal, özofageal kandidiyazis, kandidüri ve kronik mukokutan kandidiyazis dahil olmak üzere mukozal kandidiyaz
- Diş hijyeni veya topikal tedavi yetersizse kronik oral atrofik kandidiyaz (takma diş ağzı)
- Lokal terapi uygun olmadığı durumlarda akut veya tekrarlayan vajinal kandidiyaz
- Lokal tedavi uygun olmadığı durumlarda Candidal balanitis
- Sistemik tedavi görüldüğünde *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* ve dermal *candida* enfeksiyonlarını içeren dermatomikoz
- Diğer tedavi seçenekleri uygun görülmediği durumlarda *Tinea unguinum* (onikomikoz)

Flukonazol, yetişkinlerde aşağıdaki hastalıkların profilaksisinde endikedir.

- Kriptokok menejitli tekrarlama riski yüksek olan hastalarda
- Relaps riski yüksek olan HIV ile enfekte olan hastalarda orofaringeal veya özofageal kandidiyazis nüksü



- Tekrarlayan (yılda 4 veya daha fazla atak) vajinal kandidiyaz insidansını azaltmak
- Uzun süreli nütropeni olan hastalarda kandidal enfeksiyonların profilaksisi (Örn. kemoterapi alan hematopoietik maligniteleri olan hastalar veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu alan hastalar gibi) (Bkz. Bölüm 5.1)

Flukonazol, yaşları 0-17 arasında değişen yenidoğanlarda, bebeklerde, çocuklar ve adolesanlarda endikedir.

Flukonazol immün sistemi baskılanmış hastalarda mukozal kandidiyaz (orofaringeal, özofageal), invazif kandidiyazis, kriptokok menenjit ve kandidal enfeksiyonların profilaksi tedavisinde kullanılır. Flukonazol, çocuklarda yüksek tekrarlama riski olan kriptokok menenjitinin nüksünü önlemede idame tedavi olarak kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Kültür sonuçlarından önce ve diğer laboratuvar sonuçları biliniyorsa tedaviye başlanabilir. Bununla birlikte, bu kültür sonuçları elde edildiğinde, anti-enfektif tedavi sonuca göre ayarlanmalıdır.

Antifungallerin uygun kullanımı konusunda resmi kılavuzlara dikkat edilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji

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:

<u>Endikasyonlar</u>		<u>Pozoloji</u>	<u>Tedavinin süresi</u>
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	Günde bir kez 200 mg	Belirsiz süre olmak üzere günlük 200 mg



	menenjitinin tekrarlamasını önlemek için devam tedavisi.		
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
Genital kandidiyazis	Akut vajinal kandidiyazis Kandidal balanit	150 mg	Tek doz
	Tekrarlayan vajinal kandidiyazis tedavisinde ve profilaksisi (yılda 4 veya daha fazla epizod).	Toplam 3 doz için her üç günde bir 150 mg (1, 4 ve 7. günlerde) alınmasını takiben haftada bir kez 150 mg idame dozu	İdame dozu: 6 ay
Dermatomikozlar	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> enfeksiyonları	Haftada bir kez 150 mg veya günde 50 mg	2 ila 4 haftadır. <i>Tinea pedis</i> 6 haftaya varan tedavi gerektirebilir.
	- <i>tinea versicolor</i>	Haftada bir kez 300 mg–400 mg	1-3 hafta
		Günde bir kez 50 mg	2-4 hafta
	- <i>tinea unguium</i> (onikomikoz)	Haftada bir kez 150 mg	Tedavi, enfekte olmamış tırnağın uzayıp



			enfekte tırnağın yerini almasına kadar devam ettirilmelidir. Normal olarak el tırnaklarının tekrar çıkması için 3-6 ay, ayak tırnakları için 6-12 aylık bir süre gerekmektedir. Bununla birlikte tırnağın uzama süresi kişiye ve yaşa bağlı olarak değişebilmektedir. Uzun süreli kronik enfeksiyonların başarılı bir şekilde tedavisinin ardından, bazen tırnakta şekil bozuklukları kalabilir.
Uzamış nütropeni hastalarında kandidiyazis enfeksiyonların profilaksisinde		Günde bir kez 200 mg-400 mg	Tedavi, nütropenin beklenen başlangıcından birkaç gün önce başlamalı ve nütrofil sayısının mm ³ başına 1.000 hücrenin üzerine çıkmasından ve nütropeni iyileşmesinden 7 gün sonrasına kadar devam etmelidir.

Uygulama şekli:

FLUZOLE kapsül ağızdan alınır.

Kapsüller bütün olarak yutulmalıdır ve yiyeceklerden bağımsız olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Flukonazol, çok büyük oranda değişmeden idrarla atılır. Tek bir doz gerektiren tedavide doz ayarlaması gerekmemektedir. Multipl flukonazol dozları alacak olan, çocuklar da dahil olmak üzere renal fonksiyonu bozulmuş hastalarda, tedavi başlangıcında 50 mg-400 mg yükleme dozu (endikasyona uygun olarak) verilmelidir. Yükleme dozundan sonra, günlük doz (endikasyona uygun olarak) aşağıdaki tabloya göre düzenlenmelidir:



Kreatinin Klirensi (ml/dak)	Önerilen Doz (%)
>50	%100
≤50 (hemodiyalize girmeyen)	%50
Hemodiyalize giren 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:

Pediyatrik popülasyonda günlük maksimum doz 400 mg'ı aşmamalıdır.

Erişkinlerdeki benzer enfeksiyonlarda olduğu gibi tedavi süresi klinik ve mikolojik cevaba bağlıdır. Flukonazol günde tek 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.

Pediyatrik popülasyonda genital kandidiyazis endikasyonunun güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir (Diğer pediyatrik endikasyonlar için mevcut güvenlik verileri için Bkz. Bölüm 4.8). Eğer ergenlerde genital kandidiyaz tedavisi zorunlu ise (12-17 yaş arası), pozoloji yetişkinlerin pozolojisi ile aynı olmalıdır.

Yenidoğanlarda (0-27 gün)

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

Yaş grubu	Pozoloji	Öneriler
Yenidoğan (0-14 gün)	Bebekler ve çocuklar için aynı mg/kg dozu her 72 saatte bir verilmelidir.	Her 72 saatte bir maksimum 12 mg/kg aşılmamalıdır
Yenidoğan (15-27 gün)	Bebekler ve çocuklar için aynı mg/kg dozu her 48 saatte bir verilmelidir.	Her 48 saatte bir maksimum 12 mg/kg aşılmamalıdır

Hekim yaş, kilo ve gerekli doza göre en uygun farmasötik formu reçete etmelidir. Kapsül formülasyonu, bebeklerde ve küçük çocuklarda kullanılmak üzere uyarlanmamıştır. Bu popülasyonda daha uygun olan flukonazolün oral sıvı formülasyonlarının kullanımı uygundur.

Geriyatrik popülasyon:

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



4.3. Kontrendikasyonlar

- FLUZOLE, etkin maddeye, ilacın bileşenlerinden herhangi birisine (Bkz. Bölüm 6.1) 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 sitokrom P450 (CYP) 3A4 enzimi aracılığıyla metabolize edilen sisaprid, astemizol, eritromisin, pimozid ve kinidin 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

FLUZOLE, 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).

Hepatobiliyer sistem

FLUZOLE, karaciğer disfonksiyonu olan hastalara dikkatli biçimde uygulanmalıdır.

Özellikle altta yatan ciddi tıbbi durumları olan hastalarda Flukonazol 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 hepatotoksitesitesi, 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 tedavisi hemen sonlandırılmalı ve hekime 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 (Örn. amiodaron) neden olduğu QT aralığının uzaması, sitokrom P450 (CYP) 3A4'ün inhibisyonu yoluyla arttırılabilir. Pazarlama sonrası gözlem sırasında, flukonazol kullanılan 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. Hipokalemi ve ileri derecede kardiyak yetmezliği olan hastalar hayatı tehdit edici ventriküler aritmi ve *torsades de pointes* geçirme konusunda yüksek risk altındadır.

FLUZOLE, 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 QTc aralığını uzattığı gösterilmiştir ve halofantrin CYP3A4 substratıdır. Bu yüzden flukonazol ile halofantrinin birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir (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 hastalarında 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 bullöz lezyonlar veya eritema multiforme gelişecek olursa flukonazol tedavisi sonlandırılmalıdır.

Hipersensitivite

Ender vakalarda, diğer azollerde görüldüğü 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, CYP2C19 aracılığıyla metabolize edilen dar terapötik penceresi olan ilaçlarla eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalar takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Terfenadin

Günde 400 mg'dan az flukonazol dozları ile beraber terfenadin kullanılan hastalar dikkatlice takip edilmelidir. (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.

Yardımcı maddeler

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki diğer tıbbi ürünler ile kullanımı kontrendikedir:

Sisaprid:

Flukonazol ile birlikte sisaprid uygulanan hastalarda *torsades 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 etkileşim çalışmaları yapılmıştır. QTc aralığının uzadığını göstermek için günlük 200 mg'lık flukonazol dozuyla yapılan bir çalışma başarılı olmamıştır. Günde 400 mg ve 800 mg flukonazol ile yapılan bir başka çalışmada, günlük 400 mg veya daha fazla dozlarda flukonazol, beraber uygulanan terfenadinin plazma seviyelerini önemli ölçüde yükseltmiştir. Terfenadin ile beraber 400 mg veya daha fazla dozlarda flukonazol kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Flukonazol (<400 mg/gün'den doz) ile birlikte terfenadin kullanılan hastalar takip edilmelidir.

Astemizol:

Flukonazol ile birlikte astemizol kullanılan vakalarda, astemizol klirensinin azalabildiği bildirilmiştir. Astemizolün plazma konsantrasyonlarında elde edilen artış, QT uzamasına ve nadiren *torsades de pointes* oluşumuna neden olabilir. Flukonazol ile astemizolün birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Pimozid:

Her ne kadar *in vitro* veya *in vivo* olarak incelenmiş olmasa da, flukonazol ile birlikte pimozid kullanılan hastalarda, pimozid metabolizmanın inhibe olabileceği düşünülmektedir. Pimozidin plazma konsantrasyonlarındaki artış, QT uzamasına ve nadiren *torsades de pointes* oluşumuna neden olabilir. Bu nedenle flukonazol ile birlikte pimozid kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Kinidin:

Her ne kadar *in vitro* veya *in vivo* olarak incelenmiş olmasa da, flukonazol ile birlikte kinidin kullanılan hastalarda, kinidin metabolizmanın inhibe olabileceği düşünülmektedir. 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 eş zamanlı kullanımı, kardiyotoksisite (uzamış QT aralığı, *torsades de pointes*) ve sonuç olarak ani kalp ölümü riskini



artırma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle flukonazol ile halofantrinin birlikte kullanımından 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 birlikte kullanılması gereken durumlarda, flukonazolün yüksek dozu (800 mg) dikkatli kullanılmalıdır.

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

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 gösterilmiştir.

Hidroklorotiyazid:

Bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında, flukonazol alan sağlıklı gönüllülere birlikte çoklu dozda hidroklorotiyazidin birlikte verilmesi flukonazolün plazma konsantrasyonunu %40 artırmıştır. Bu şekilde bir büyüklük, eş zamanlı olarak diüretik alan hastalardaki flukonazol doz rejiminde değişime gerek bulunmamaktadır.

Flukonazolün diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi

Flukonazol, sitokrom P450 (CYP) 2C9 izoenziminin potent inhibitörü ve CYP3A4'ün orta düzeyde inhibitörüdür. Flukonazol aynı zamanda CYP2C19 izoenziminin güçlü bir inhibitörüdür. Aşağıda açıklanan gözlenmiş/belgelenmiş etkileşimlere ek olarak, flukonazol ile 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 uzun yarı ömrü nedeniyle enzimi inhibe etme etkisi, flukonazol tedavisinin kesilmesinden 4-5 gün sonrada devam etmektedir (Bkz. Bölüm 4.3).



Abrositinib:

Flukonazol (CYP2C19, 2C9, 3A4 inhibitörü) abrositinib aktif metabolitinin etkisini %155 arttırmıştır. Flukonazol ile birlikte abrositinib uygulanan hastalarda, abrositinib dozunun önerilen şekilde ayarlanması gerekmektedir.

Alfentanil:

Flukonazol (400 mg) ile iv alfentanilin (20 mcg/kg) birlikte kullanıldığı sağlıklı gönüllülerde yapılan klinik çalışmada, alfentanilin EAA₁₀'sı 2 kat artmıştır. Flukonazolün CYP3A4'ü inhibe etmesinden dolayı, birlikte kullanımda alfentanil dozunun ayarlanması gerekebilir.

Amitriptilin, nortriptilin:

Flukonazol, amitriptilin ve nortriptilin etkisini artırır. Flukonazol ile birlikte kullanıldığında, tedavi öncesi ve 1 hafta sonrasında 5-nortriptilin ve/veya S-amitriptilin düzeyleri değerlendirilmeli ve gerekirse amitriptilin/nortriptilin doz ayarlaması yapılmalıdır.

Amfoterisin B:

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

Antikoagülan İlaçlar:

Pazarlama sonrası deneyimde, diğer azol antifungallerinde olduğu gibi, flukonazol ve varfarinin birlikte kullanımında, protrombin zamanının uzamasıyla ilişkili olarak kanama olayları (ekimoz, epistaksis, gastrointestinal kanama, hematüri ve melena) bildirilmiştir. Flukonazol ile birlikte varfarin kullanılan hastalarda muhtemelen varfarin metabolizmasının CYP2C9 ile inhibisyonundan dolayı, protrombin zamanında 2 kat kadar uzama gözlenmiştir. Kumarin tipi veya indandion antikoagülanları alan hastalarda protrombin zamanı dikkatlice takip edilmelidir. Flukonazol ile birlikte antikoagülan ilaç kullanan hastalarda, antikoagülan dozunun ayarlanması gerekli olabilmektedir.

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

Flukonazol ile birlikte midazolam oral kullanımı sonrasında, midazolamın plazma konsantrasyonu ve psikomotor etkilerinde artış gözlenmiştir. Flukonazol 200 mg ile birlikte midazolam 7,5 mg kullanılan hastalarda, midazolamın EAA (3,7 kat) ve yarı ömründe (2,2 kat) artış gözlenmiştir. Flukonazol 200 mg ile birlikte triazolam 0,25 mg kullanılan hastalarda, triazolam EAA (4,4 kat) ve yarı ömründe (2,3 kat) artış gözlenmiştir. Flukonazol ile birlikte uygulandığında triazolam etkisinde uzama ve artış görülmüştür. Flukonazol ile tedavi edilen



hastalarda, beraberinde benzodiazepin tedavisi gerekiyse, benzodiazepin dozunun azaltılması düşünölmeli ve hastalar uygun şekilde izlenmelidir.

Karbamazepin:

Flukonazol, karbamazepinin metabolizmasını inhibe etmekte ve karbamazepin serum düzeyinde %30 artışa neden olmaktadır. Karbamazepin toksik etkisinin artma riskinden dolayı, karbamazepin dozunun ayarlaması gerekmektedir.

Kalsiyum kanal blokörleri:

Kalsiyum kanal blokerleri (örn. nifepidin, isradipin, amlodipin, verapamil ve felodipin) CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edililer. Flukonazol ile birlikte kalsiyum kanal blokleri (KKB) kullanılan hastaların, (KKB'nin sistemik etkilerinin artış riskinden dolayı) advers olaylar açısından takibi önerilmektedir.

Selekoksib:

Flukonazol 200 mg ile birlikte selekoksib 200 mg kullanılan hastalarda, selekoksibin Cmaks (%68) ve EAA (%134) düzeylerinde artış gözlenmiştir. Flukonazol ile birlikte selekoksib kullanılan hastalarda, selokoksib dozunun yarıya düşürölmesi gerekmektedir.

Siklofosamid:

Siklofosamid ve flukonazolün kombinasyon tedavisi, serum bilirubin ve serum kreatininde artışa neden olmaktadır. Flukonazol ile birlikte siklofosamid kullanan hastalarda, bilirubin ve kreatinin serumdaki artış riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

Fentanil:

Flukonazol ile birlikte fentanil kullanan vakada, ilaç etkileşimine öölümcöl durum rapor edilmiştir. Ayrıca 12 sağlıklı gönüllüde yapılan randomize, çapraz uygulama çalışmada, flukonazolün fentanil eliminasyonunu anlamlı düzeyde geciktirdiğı gösterilmiştir. Fentanil konsantrasyonunda artış, solunum depresyonuna neden olabileceğinden, flukonazol ile birlikte kullanılan hastalarda fentanil dozunun ayarlanması gerekmektedir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:

Flukonazol, atorvastatin ve simvastatin gibi CYP3A4 ile veya fluvastatin gibi CYP2C9 ile metabolize edilen HMG-CoA redüktaz inhibitörleriyle birlikte uygulandığında (statinin hepatik metabolizmasında azalmaya bağılı olarak) miyopati ve (doza bağılı olarak) rabdomiyoliz riskinde artışa yol açabilir. Eş zamanlı 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. Bu durumdaki hastalarda, statin tedavisine daha düşük dozlarda devam etmek gerekebilir.



İbrutinib:

Flukonazol gibi orta derece CYP3A4 inhibitörleri plazma ibrutinib konsantrasyonunu ve toksisite riskini artırabilir. Flukonazol ile ibrutinib kombinasyon tedavisi gerekli olan hastalarda, ibrutinib dozu 280 mg/gün (2 kapsül)'e düşürülmeli ve yakın takibe alınmalıdır.

İvakraftor (aynı terapötik alandaki ilaçlar ile kombine veya yalnız): Kistik fibroz transmembran kondüktör regülatör potansiyatörü olan ivakraftor ile birlikte flukonazol kullanılan hastalarda, ivakraftor konsantrasyonu 3 kat, hidroksimetil-ivakraftor (M1) konsantrasyonu ise 1,9 kat artmıştır. İvakraftorun monoterapi ya da flukonazol ile kombine kullanımında, ivakraftor kullanım kılavuzunda belirtildiği şekilde doz azaltılması gerekmektedir.

Olaparib: CYP3A4 orta derecedeki inhibitörleri (flukonazol gibi), olaparibin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açtığından, flukonazol ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Flukonazol ile kombine kullanımı gerekli olan hastalarda, olaparib dozu günde iki kez 200 mg ile sınırlandırılmalıdır.

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 kat artış olmuştur. Bu kombinasyon, siklosporin konsantrasyonuna bağlı olarak, siklosporin dozajı azaltılarak kullanılabilir.

Everolimus:

In vivo ve *in vitro* olarak çalışılmamıştır ancak flukonazol CYP3A4 inhibisyonu ile 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 losartanın aktif metaboliti (E-31 74)'ne dönüşümü inhibe etmektedir. Flukonazol ile birlikte losartan kullanılan hastalarda, sık aralıklarla tansiyon takibi yapılması önerilmektedir.

Lurasidon:

Flukonazol gibi orta derecede CYP3A4 inhibitörleri, lurasidon plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Lurasidon ile birlikte flukonazol kullanımı zorunlu olan hastalarda, lurasidon kullanım kılavuzunda belirtildiği ölçüde doz azaltılması gerekmektedir.

Metadon:

Flukonazol, metadonun serum konsantrasyonunu artırabilir. Metadon ile birlikte flukonazol kullanılan hastalarda, metadon dozunun ayarlanması gerekmektedir.

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):

Flukonazol ile birlikte flurbiprofen kullanılan hastalarda, flurbiprofenin Cmaks (%23) ve EAA düzeyinde (%81) oranında artış gözlenmiştir. Benzer şekilde, flukonazol ile birlikte ibuprofen (400 mg rasemik form) kullanılan hastalarda, ibuprofenin aktif izomeri [S-(+)-ibuprofen]'de Cmaks (%15) ve EAA (%82) düzeyinde artış gözlenmiştir.

Özel olarak araştırılmadığı halde, flukonazol, CYP2C9 ile metabolize edilen diğer NSAİİ'lerin (Örn. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak) sistemik maruziyetini artırma potansiyeline sahiptir. Flukonazol ile birlikte NSAİİ kullanan hastalarda advers olay ve toksisite açısından sık izlenmesi, NSAİİ dozunun ayarlanması önerilmektedir.

Fenitoin:

Flukonazol fenitoinin hepatik metabolizmasını inhibe etmektedir. Flukonazol (200 mg) ile fenitoinin (250 mg iv) birlikte kullanılması, fenitoinin EAA24 düzeyinde %75, Cmin düzeyinde ise %128 artışa neden olabilmektedir. Flukonazol ile birlikte fenitoin kullanılması gereken hastalarda fenitoin toksisitesini önlemek için, fenitoinin serum düzeyleri takip edilmelidir.

Prednizon:

Prednizon ile tedavi edilen karaciğer nakli yapılmış bir hastada, flukonazol ile üç aylık tedavi sonrasında akut adrenal korteks yetmezliği geliştirdiğine dair vaka raporu mevcuttur. Muhtemelen flukonazol tedavisinin kesilmesi CYP3A4 aktivitesinde artışa neden olmuş ve bu da prednizon metabolizmasında artışa yol açmıştır. Flukonazol ile uzun süre prednizon tedavisi



kullanılacak hastalar, flukonazol kesildiğinde adrenal korteks yetmezliği açısından dikkatlice izlenmelidir.

Rifabutin:

Flukonazol, rifabutin ile birlikte uygulandığında, rifabutinin serum konsantrasyonlarında %80'e kadar artışa sebep olan bir etkileşim olduğu bildirilmiştir. Flukonazol ile rifabutinin birlikte kullanılan hastalarda, üveit olguları bildirilmiştir. Flukonazol ile birlikte rifabutin kullanılan hastalarda, rifabutin toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır.

Sakinavir:

Flukonazol, sakinavirin EAA düzeyini yaklaşık %50, C_{maks} düzeyini ise yaklaşık %55 artırır. Bunun nedeni sakinavirin hepatik metabolizmasının CYP3A4 tarafından inhibe edilmesi ve P-glikoprotein inhibisyonudur. Flukonazol ile birlikte kullanılan sakinavir/ritonavir ile etkileşim bildirilmemiştir. Sakinavir ile daha belirgin etkileşim olabileceğinden, sakinavir dozunun ayarlanması gerekebilir.

Sülfonilüreler:

Flukonazol ile birlikte oral sülfonilüreler (Örn. klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) kullanıldığında, bu ilaçların yarı ömürlerini uzattığı, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Flukonazol ile birlikte sülfonilüre kullanımı sırasında kan glukoz seviyelerinin sık takibi ve sülfonilüre dozunda azaltma önerilmektedir.

Teofilin:

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

Tofasitinib:

Tofasitinib, hem orta düzeyde CYP3A4 hem de güçlü CYP2C19 inhibitörleri (örn. flukonazol) ile birlikte kullanıldığında, tofasitinib plazma konsantrasyonu artabilir. Bu nedenle, tofasitinib ile flukonazolün birlikte kullanılması gereken hastalarda, tofasitinib dozunun 5 mg/gün'e düşürülmesi gerekmektedir.

Tolvaptan:

Tolvaptan, hem orta düzeyde CYP3A4 hem de güçlü CYP2C19 inhibitörleri (Örn. flukonazol) ile birlikte kullanıldığında, tolvaptan plazma konsantrasyonu (EAA %200; C_{maks} %80) artmaktadır. Bununla birlikte yan etki (diürezde ciddi, dehidrasyon ve akut böbrek yetmezliğinde önemli derecede) risk artışı oluşabilmektedir. Tolvaptan ile birlikte flukonazol



kullanılması gereken hastalarda, tolvaptan kullanım kılavuzunda belirtildiği şekilde doz azaltılmalı ve advers etkiler açısından takip edilmelidir.

Vinka alkaloidleri:

Vinka alkaloidleri (örn. vinkristin, vinblastin) ile birlikte flukonazol kullanımı, (CYP3A4 üzerindeki inhibe edici etkisi nedeniyle) vinka alkaloidlerinin plazma düzeylerini artırabilir ve muhtemel nörotoksisite riskinde artışa yol açabilir.

A Vitamini:

All-trans retinoik asit (A vitamini asit formu) ile birlikte flukonazol alan bir hastada, MSS ile ilgili istenmeyen etki (psödotumor serebri) bildirilmiştir. Flukonazol tedavisi sonlandırıldıktan sonra yan etki ortadan kalkmıştır. Flukonazol ile retinoik asidin birlikte kullanımında sakınca bulunmamaktadır, fakat yan etkiler konusunda dikkatli olunmalıdır.

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

Vorikonazol (1 gün 12 saatte bir 400 mg, sonraki 2,5 gün 12 saatte bir 200 mg) ile flukonazol (1. gün 400 mg, sonraki 4 gün 200 mg/gün) birlikte uygulanan 8 sağlıklı gönüllü erkekte değerlendirildiği çalışmada, vorikonazol Cmaks %57 (%90GA: %20-107) ve EAA %79 (%90GA: %40-128) değerlerinde artış gözlenmiştir. Vorikonazol ve flukonazolün bu etkiyi elimine edecek azaltılmış dozu ya da sıklığı belirlenmemiştir. Flukonazol tedavisinden sonra vorikonazol uygulanacak hastalarda, vorikonazol yan etkilerinin takip edilmesi tavsiye edilmektedir.

Zidovudin:

Zidovudin ile flukonazol birlikte kullanıldığında zidovudin klirensinde %45'lik azalma nedeniyle, zidovudin Cmaks (%84) ve EAA değerlerinde (%74) artış gözlenmiştir. Benzer şekilde zidovudinin yarı ömrü, flukonazol ile kombinasyon tedavisinin ardından yaklaşık %128 oranında uzamıştır. Zidovudin ile birlikte flukonazol kullanan hastalarda, zidovudine bağlı advers reaksiyon oluşma riskinden dolayı takip edilmeli ve zidovudin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

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 eği



altında kalan alanı (EAA) sırayla %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 etkililiği üzerine bir etkisi olması beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda kullanımına yönelik ek bilgi mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tedaviye başlamadan önce fetüs için potansiyel risk konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

Tek doz tedaviden sonra, hamile kalmadan önce 1 haftalık (5-6 yarı ömre karşılık gelen) bir arınma süresi önerilir. (Bkz. Bölüm 5.2).

Daha uzun tedavi kürleri için çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tedavi süresi boyunca ve son dozdan sonraki 1 hafta boyunca uygun şekilde doğum kontrolü düşünülebilir.

Gebelik dönemi

Gözlemsel çalışmalar, birinci ve/veya ikinci trimesterde flukonazol ile tedavi edilen kadınlarda, flukonazol ile tedavi edilmeyen veya aynı dönemde topikal azollerle tedavi edilen kadınlara kıyasla spontan abortus riskinin arttığını göstermektedir.

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 (%95GA: 1,05–1,58) ve flukonazolün 450 mg üzerindeki dozları için 1,98 (%95GA: 1,23–3,17) olmuştur.

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



Hamilelik sırasında flukonazol kullanımı ile kardiyak malformasyonlara ilişkin mevcut epidemiyolojik çalışmalar tutarsız sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte, ilk trimesterde flukonazole maruz kalan birkaç bin hamile kadını içeren 5 gözlemsel çalışmanın meta-analizi, flukonazol kullanılmaması ve/veya topikal azol kullanımı ile karşılaştırıldığında 1,8-2 kat artmış kardiyak malformasyon riski bulmuştur.

Vaka raporları, anneleri koksidioidomikozis tedavisinde hamilelik sırasında 3 ay veya daha uzun süre yüksek doz (400 ila 800 mg/gün) flukonazol alan bebekler arasında bir doğum kusurları modelini tanımlamaktadır. Bu bebeklerde görülen doğum kusurları arasında brakisefali, kulak displazisi, dev ön fontaneller, femoral eğilme ve radyo-humeral sinostoz yer almaktadır. Flukonazol kullanımı ile bu doğum kusurları arasında nedensel bir ilişki olduğu kesin değildir.

FLUZOLE'ün gebelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunabilir.

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, plazmadaki seviyesine benzer konsantrasyonlarda bulunur (Bkz. Bölüm 5.2). Tek doz 150 mg 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 (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FLUZOLE'ün araç ve makine kullanma üzerine etkilerine dair bir çalışma yapılmamıştır. Araç veya makine kullanırken, ara sıra baş dönmesini de içeren sersemlik hali 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$) görülen yan etkiler; baş ağrısı, karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde artış, kan alkalik fosfat düzeyinde artış ve döküntüdür.

Bazı hastalarda, özellikle AIDS ve kanser gibi ciddi primer hastalığı olanlarda gerek flukonazol gerekse karşılaştırma ilaçları ile tedavi sırasında renal ve hematolojik fonksiyon testlerinde değişimler ve hepatik anormallikler (Bkz. Bölüm 4.4) gözlenmiştir, fakat bunların klinik anlamlılığı 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 bilinmiyor (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 hastalıklar:

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

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın :Karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma

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

Hepato-biliyer hastalıklar:

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

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

Seyrek :Nadiren ölümle de sonuçlanan hepatik toksisite, hepatik yetmezlik, hepatit, hepatosellüler nekroz, hepatosellüler hasar (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), ekfoliyatif dermatit, ekfoliyatif deri hastalıkları, anjiödem, alopesi

Bilinmiyor :Eozinofili ve sistemik semptomlar ile gözlenen ilaç reaksiyonu (DRESS)

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan :Miyalji

Genel hastalıklar 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'ne (TÜFAM) 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, büyük bir olasılıkla 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.

Etki mekanizması

Flukonazol, triazol sınıfına dahil antifungal bir ajandır. Ana etki mekanizması fungal ergosterol biyosentezinde önemli bir basamak olan 14-alfa-lanosterol demetilasyonunu sağlayan fungal sitokrom P-450'nin inhibisyonudur. 14-alfa-metil sterol birikmesi sonrasındaki fungal hücre membranındaki ergosterol kaybı ile ilişkili olup flukonazolün antifungal aktivitesinden sorumlu olabilir. Flukonazolün memelilerdeki çeşitli sitokrom P450 enzim sistemlerinden ziyade fungal sitokrom P450 enzimlerine karşı daha seçici olduğu gösterilmiştir.

Günde 50 mg olarak 28 güne kadar kullanılan flukonazolün erkeklerde plazma testosteron konsantrasyonlarını veya çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda steroid konsantrasyonlarını etkilemediği gösterilmiştir. Günde 200-400 mg flukonazolün, sağlıklı erkek gönüllülerde endojen steroid seviyelerinde veya ACTH ile uyarılmış cevapta, klinik anlamlı etkisi yoktur. Antipirin ile etkileşim çalışmaları flukonazolün 50 mg'lık tek veya tekrarlayan dozlarının bu maddenin metabolizmasını etkilemediğini göstermiştir.

In vitro duyarlılık

In vitro ortamda flukonazol klinik olarak yaygın çoğu *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) türüne karşı antifungal aktivite gösterir. *C. krusei* ve *C. auris* flukonazole direnç gösterirken *C. glabrata* azalmış bir duyarlılık aralığına sahiptir. Flukonazolün *C. guilliermondii* için MİK ve epidemiyolojik sınır değeri (Cut off -ECOFF), *C. albicans* için olana göre daha yüksektir.



Ayrıca flukonazol *Cryptococcus neoformans*'a ve *Cryptococcus gattii*'e karşı ve hatta *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ve *Paracoccidioides brasiliensis* gibi endemik küflere karşı *in vitro* etki sergiler.

Farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) ilişki

Hayvan çalışmalarında *Candida* türünden kaynaklı deneysel mikoza karşı MİK değeri ile etkililik arasında bir korelasyon vardır. Klinik çalışmalarda flukonazol dozu ile EAA değeri arasında 1:1 lineer bir ilişki görülmüştür. EAA veya doz ve oral kandidozda başarılı klinik cevaptan daha az kandidemiye ve tedaviye kadar aralarında direkt fakat kusurlu bir ilişki vardır. Benzer olarak yüksek flukonazol MİK'li suşların sebep olduğu enfeksiyonlar için tedavi olasılığı daha azdır.

Direnç mekanizması

Candida türleri azoller sınıfından antifungal ajanlara karşı bir dizi direnç mekanizması geliştirmektedir. Bir veya daha fazla direnç mekanizması geliştiren fungal suşların flukonazole karşı yüksek MİK gösterdikleri bilinmektedir. Bu durum, *in vivo* ve klinik etkililiği olumsuz etkilemektedir.

Genellikle duyarlı *Candida* türlerinde, direnç gelişiminin en sık karşılaşılan mekanizması, ergosterol biyosentezinden sorumlu olan azollerin hedef enzimlerini içerir. Direnç; mutasyon, bir enzimin üretiminde artış, ilaç efluks (dışa atım) veya kompensasyon mekanizmalarının gelişmesinden kaynaklanabilir.

Doğası gereği sıklıkla flukonazole karşı direnç gösteren *C. albicans* dışındaki *Candida* türlerinde (örn: *Candida krusei*, *C. auris*) süperenfeksiyon oluşumu raporlanmıştır. Bu gibi durumlarda alternatif antifungal tedavileri gerekebilir. Direnç mekanizmaları, doğası gereği direnç geliştiren (*C. krusei*) ya da sonradan ortaya çıkan (*C. auris*) *Candida* türlerinde tam anlamıyla aydınlatılamamıştır.

Kırılma noktaları (EUCAST'a göre)

Farmakokinetik /farmakodinamik (PK/PD) verilerine, *in vitro* duyarlılığa ve klinik cevaba dayanarak, EUCAST-AFST (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi-Antifungal Duyarlılık Testi Alt Komitesi), *Candida* türleri için flukonazol kırılma noktalarını belirlemiştir. (EUCAST belgesi Fluconazole gerekçesi) (2020)-versiyon 3; Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi, Antifungal Ajanlar, MİK'lerin yorumlanması için kırılma noktaları tabloları, versiyon 10.0, 04-02-2020'den itibaren geçerlidir). Bunlar, esas olarak PK/PD verilerine dayanarak belirlenen ve spesifik türlerin MİK dağılımlarından bağımsız olan türle ilgili olmayan kırılma noktalarına ve insan enfeksiyonuyla en sık ilişkili türler için türle ilgili kırılma noktalarına bölünmüşlerdir. Bu kırılma noktaları aşağıdaki tabloda verilmiştir.



Antifungal	Türe bağılı kırılma noktaları (S≤/R>) mg/L						Türden bağımsız kırılma noktaları ^A S≤/R> mg/L
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Duyarlılık, R = Direnç

A = Türden bağımsız kırılma noktaları PK/PD verilerine dayanarak belirlenmiş olup belirli türlerin MİK dağılımından bağımsızdır. Bunlar sadece belli bir kırılma noktaları olmayan organizmalar için kullanılır.

-- = Duyarlılık testi tür ilaç ile tedavi için zayıf bir hedef ise önerilmez.

*= *C. glabrata*'nın tamamı I kategorisindedir. *C. glabrata*'ya karşı MİK'ler, 16 mg/L'nin üzerinde olduğunda dirençli olarak yorumlanmalıdır. Duyarlı kategori (≤0,001 mg/L), "I" suşlarının "S" suşları olarak yanlış sınıflandırılmasını önlemek içindir. I - Duyarlı, artan maruziyet: Bir mikroorganizma, doz rejimi ayarlanarak veya enfeksiyon bölgesindeki konsantrasyonu ile ajana maruziyet arttığından, terapötik başarı olasılığı yüksek olduğunda Duyarlı, artan maruziyet olarak sınıflandırılır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Flukonazolün oral veya intravenöz uygulamalarının farmakokinetik özellikleri birbirine benzer bulunmuştur.

Emilim:

Flukonazol, oral uygulamayı takiben iyi absorbe olur ve plazma düzeyi (ve sistemik bioyararlılık) intravenöz uygulamayı takiben erişilen düzeylerin %90'ından yüksektir. Oral absorpsiyonu gıda ile birlikte alınmasından etkilenmez. Açlık halinde doruk plazma düzeyi, uygulamadan 0,5-1,5 saat sonra oluşur. Plazma konsantrasyonları dozla orantılıdır. Günde bir defalık dozların tekrarlanan uygulamasıyla %90 istikrarlı durum (steady state) seviyelerine 4-5. günlerde erişilir. İlk gün, mutad günlük dozun iki misli olarak verilen yükleme dozu, ikinci günde plazma düzeylerinin yaklaşık %90 istikrarlı durum seviyelerine erişmesini sağlar.



Dağılım:

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

Flukonazol, incelenen tüm vücut sıvılarına iyi bir penetrasyon gösterir. Tükürük ve balgamdaki flukonazol seviyeleri, plazma düzeyleri ile benzerlik gösterir. Fungal menenjit olgularında, flukonazol plazma düzeylerinin %80 kadarının beyin omurilik sıvısı (BOS)'da bulunduğu gösterilmiştir.

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 mcg/g, olmuştur ve tedavinin kesilmesinden 7 gün sonra konsantrasyon hala 5,8 mcg/g'dır. Haftada bir kez 150 mg'lık dozla, flukonazolün stratum corneum'daki konsantrasyonu 7. günde 23,4 mcg/g olmuştur ve 2. dozdan 7 gün sonra hala 7,1 mcg/g'dır.

Haftada bir kez, 150 mg dozundan 4 ay sonra, sağlıklı ve hasta tırnaklarda ölçülen flukonazol konsantrasyonu sırasıyla 4,05 mcg/g ve 1,8 mcg/g olmuştur ve tedaviden 6 ay sonra tırnak örneklerinde flukonazol hala ölçülebilir değerlerde bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Flukonazol çok az metabolize olmaktadır. Radyoaktif dozun sadece %11'i değişmiş şekilde idrar ile atılmıştır. Flukonazol CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimlerinin (Bkz. Bölüm 4.5) orta dereceli 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:

Flukonazolün 113 pediatrik hastada yapılan, toplam 5 klinik (iki tek doz ve iki çok doz ve bir prematüre yenidoğan) çalışmada 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), ortalama doğum kilosu 0,9 kg'dır (0,75-1,10 kg). 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) olup, zamanla azalarak 7. günde ortalama 53 (30-131) ve 13. günde 47 (27-68) saate düşmüştür. EAA (mcg.saat/ml) 1. günde 271 (173-385) olup, 7. günde artarak



ortalama 490 (292-734) olmuş ve 13. günde azalarak ortalama 360 (167-566) olmuştur. Dağılım hacmi (ml/kg) 1. günde 1,183 (1,070-1,470) olup zamanla artarak 7. günde ortalama 1,184 (510-2130) ve 13. günde ortalama 1,328 (1,040-1,680) olmuştur.

Yaşlılarda Farmakokinetik:

22 katılımcıyla yürütülen farmakokinetik bir çalışmada, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda 50 mg tek bir oral doz flukonazol uygulanmıştır. Bu hastalardan 10'u aynı zamanda diüretik de kullanmaktaydı. C_{maks} değeri 1,54 mcg/ml olup, C_{maks} 'a uygulamadan 1,3 saat sonra erişilmiştir. Ortalama EAA $76,4 \pm 20,3$ mcg.saat/ml, ortalama terminal yarı ömrü 46,2 saattir. Bu farmakokinetik parametre değerleri, sağlıklı genç erkek gönüllülerde bildirilen karşılaştırılabilir değerlerden daha yüksektir. Diüretiklerin birlikte uygulanması EAA ve C_{maks} değerlerini anlamlı ölçüde değiştirmemiştir. Ayrıca, yaşlılardaki kreatinin klirensi (74 ml/dak), idrarda bulunan değişmemiş ilaç yüzdesi (0-24 saat, %22) ve tahmin edilen flukonazol renal klirensi 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.

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 vermiştir. *In vivo* (flukonazolün oral uygulanmasını takiben sıçangillerin kemik iliği hücreleri) ve *in vitro* (1000 mcg/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) ila 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 ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen)

Mısır nişastası

Kolloidal silikon dioksit (E551)

Magnezyum stearat (E572)

Sodyum lauril sülfat

Kırmızı 1 no'lu kapsül:

Titanyum dioksit

Eritrosin (FD&C kırmızı no: 3) (E127)

Tartrazin (FD&C sarı no: 5) (E102)

İndigo karmin (FD&C mavi no: 2) (E132)

Jelatin (sığır jelatini)

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/ alüminyum blister ambalajdadır. Her kutu 1 ve 2 kapsül içerir.



6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No: 156
34885 Sancaktepe/İstanbul
Telefon: (0216) 398 10 63
Faks: (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI

2016/189

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 25.03.2016
Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

