KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOLAX 100 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Flukonazol 100 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz (sığır kaynaklı laktoz) 64.50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Beyaz, homojen bir toz içeren 2 no'lu beyaz opak sert jelatin kapsüllerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ZOLAX 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 ağzı)
- Lokal tedavinin uygun olmadığı durumlarda akut veya tekrarlayan vajinal kandidiyazis
- Lokal tedavinin uygun olmadığı durumlarda Candidal balanitis
- Sistemik tedavi görüldüğünde tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor ve dermal candida enfeksiyonlarının dahil olduğu dermatomikoz
- Diğer tedavi seçenekleri uygun görülmediği durumlarda tinea unguinium (onikomikoz)

Flukonazol yetişkinlerde aşağıdaki durumların profilaksisinde endikedir.

- Yüksek nüks riski olan hastalarda kriptokok menenjitin tekrarlanması
- Relaps riski yüksek olan, HIV ile enfekte olan hastalarda orofarenjeal, özofajeal kandidiyazisin nüksü
- Tekrarlayan vajinal kandidiyazis insidansını azaltmak (yılda 4 veya daha fazla atak)
- Uzamış nötropenisi olan hastalarda kandidal enfeksiyonların profilaksisi (Örn. kemoterapi alan ve hematolojik maligniteleri olan hastalar veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu alan hastalar gibi) (Bkz. Bölüm 5.1)

Flukonazol yaşları 0-17 arasında değişen yenidoğan bebekler, bebekler, küçük çocuklar, çocuklar ve adolesanlarda endikedir:

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

Bununla birlikte, bu kültür sonuçları elde edildiğinde anti enfektif tedavi buna 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 preperatları 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	Genellikle en az 6-8 hafta. Hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda

		kez 200 mg - 400 mg	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
	Özofafiyal 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	- *tinea pedis,* -*tinea*	Haftada bir kez 150 mg veya günde 50 mg	2 ila 4 haftadır. *Tinea pedis* 6 haftaya varan

	corporis, *- tinea cruris,* *-candida* enfeksiyonları		tedavi gerektirebilir.
	-tinea versicolor	Haftada bir kez 300 mg–400 mg	1-3 hafta
		Günde bir kez 50 mg	2-4 hafta
	-tinea unguium (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 nötropeni hastalarında kandidiyazis enfeksiyonların profilaksisinde		Günde bir kez 200 mg–400 mg	Tedavi, nötropeninin 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:
ZOLAX 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, 50 mg ila 400 mg'lık bir başlangıç yükleme dozu (endikasyona uygun olarak) verilmelidir. Yükleme dozundan sonra, günlük doz (endikasyona uygun olarak) aşağıdaki tabloya göre düzenlenmelidir:

Kreatinin Klerensi (ml/dak)	**Önerilen doz yüzdesi**
>50	%100
≤ 50 (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 klerenslerine 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**	**Öneri**
- 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 menenjitinin nüksünü önlemek için bakım tedavisi	Doz: günde bir kez 6 mg/kg	Enfeksiyonun ciddiyetine göre
- İmmün sistemi baskılanmış hastalarda Candida profilaksisinde	Doz: günde bir kez 3-12 mg/kg	İndüklenmiş nötropeninin derecesine ve süresine bağlı olarak (bkz. Yetişkinler 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 etkililiği belirlenmemiştir. (Diğer pediyatrik endikasyonlar için mevcut 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 aralığı	**Pozoloji**	**Öneri**
Yenidoğan bebek (0-14 gün)	Bebekler 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 ve çocuklar için aynı mg/kg doz her 48 saatte bir verilmelidir.	Her 48 saatte bir maksimum 12 mg/kg doz 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

- ZOLAX, etkin maddeye , ilacın bileşenlerinden herhangi birisine veya benzer azol bileşiklerine hassas olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

- Multipl doz etkileşim çalışmaları sonuçlarına göre günde 400 mg veya daha yüksek miktarlarda multipl doz flukonazol alan hastalarda flukonazol ile beraber kullanılan terfenadin kontrendikedir.

- QT aralığını uzattığı bilinen ve sitokrom P450 (CYP) 3A4 enzimi aracılığıyla metabolize edilen sisaprid, astemizol, eritromisin,pimozid, 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 yeterli değildir. 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

Flukonazol, renal disfonksiyonu olan hastalara dikkatli biçimde uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

Flukonazol, 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 hepatotoksisitesi, genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olmuştur.

Flukonazol tedavisi boyunca anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanan hastalar, daha ciddi hepatik hasar gelişme riskine karşın 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, flukonazol 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.

Flukonazol, 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. AİDS'li hastalarda pek çok ilaca karşı şiddetli deri reaksiyonları gösterme eğilimi daha yüksektir. Yüzeysel fungal enfeksiyon için tedavi edilen bir hastada flukonazole bağlı olabileceği düşünülen bir deri döküntüsü görülürse, bu ajanla tedavi kesilmelidir. 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 görüldüğü gibi anaflaksi bildirilmiştir. (Bkz. Bölüm 4.3)

Sitokrom P450

Flukonazol, orta dereceli CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörüdür. Flukonazol ayrıca güçlü bir CYP2C19 inhibitörüdür.
Flukonazol ve CYP2C9, CYP3A4, 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 kullanan hastalar dikkatlice izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Yardımcı maddeler

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

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 Kontrendikasyonlar). 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 torsades de pointes oluşumuna neden olabilir. Flukonazol ve astemizolün birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

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

Kinidin:

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

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, flukonazolun 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 simetidinin, antiasitlerin veya kemik iliği naklini takiben yapılan tüm vücut ışınlamasının, flukonazolun emiliminde klinik olarak anlamlı bir azalmaya neden olmadığını göstermiştir.

Hidroklorotiyazid:

Bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında flukonazol alan sağlıklı gönüllülere çoklu dozda hidroklorotiyazidin birlikte verilmesi flukonazolün plazma konsantrasyonunu %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 CYP3A4'ün orta düzeyde inhibitörüdür. Flukanazol aynı zamanda CYP2C19 izoenziminin güçlü bir inhibitörütür. Aşağıda açıklanan gözlenmiş/belgelenmiş etkileşimlere ek olarak, flukonazolle 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).

Alfentanil:

Flukonazol (400 mg) ve intravenöz alfentanilin (20µg/kg) sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanıldığı bir çalışmada, alfentanilin EAA_{10}'sı 2 kat artmıştır. Olası etki mekanizması, flukonazolün CYP3A4'ü inhibe etmesidir. Alfentanilin dozunun ayarlanması gerekebilir.

Amitriptilin, nortriptilin:

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

Amfoterisin B:

Flukonazol ile 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.

Antikoagülanlar:

Pazarlama sonrası deneyimde, diğer azol antifungallerinde olduğu gibi, flukonazol ve varfarinin birlikte kullanımında, protrombin zamanının uzamasıyla ilişkili olarak kanama olayları (çürükler, epistaksis, gastrointestinal kanama, hematüri ve melena) bildirilmiştir. Flukonazol ve varfarinin beraber kullanıldığı durumlarda muhtemelen varfarin metabolizmasının CYP2C9 ile inhibisyonundan dolayı, protrombin zamanı 2 kata kadar artmıştır. Kumarin tipi veya indandion antikoagulanları alan hastalarda protrombin zamanı dikkatlice takip edilmelidir. Antikoagülanın dozunun ayarlanması gerekli olabilir.

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

Midazolamın oral uygulamasını takiben, flukonazol, midazolam 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 blokörleri:
Bazı kalsiyum kanal antagonistleri (nifepidin, isradipin, amlodipin, verapamil ve felodipin) CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Flukonazol, kalsiyum kanal antagonistlerinin sistemik maruziyetini artırma potansiyeline sahiptir. Advers olaylar için sık izleme önerilmektedir.

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

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

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

İbrutinib: Flukanazol gibi orta derece CYP3A4 inhibitörleri plazma ibrutinib konsantrasyonlarını artırır ve toksisite riskini de artırabilir. Kombinasyon şeklinde kullanım şart ise, inhibitör kullanımı süresince ibrutinib dozu günde bir kez 280 mg'a (iki kapsül) düşürülüp ve yakın klinik izleme sağlanmalıdır.

Ivacaftor: 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. Flukonazol ve eritromisin gibi orta dereceli CYP3A inhibitörleri ile birlikte kullanılacağı zaman günlük ivakaftor dozunun 150 mg'a düşürülmesi önerilmektedir.

Olaparib:

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

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

Siklosporin:

Flukonazol siklosporinin EAA değerini ve konsantrasyonunu anlamlı şekilde arttırır. 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 CYP 3A4 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 barsaklarda CYP3A4 aracılığıyla inhibe edilmesi nedeniyle, oral olarak uygulanan takrolimusun serum konsantrasyonlarını 5 katına kadar artırabilir. Takrolimus intravenöz olarak verildiğinde, anlamlı hiçbir farmakokinetik değişiklik gözlenmemiştir. Takrolimus düzeylerindeki artış, nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Oral olarak uygulanan takrolimus dozajı, takrolimus konsantrasyonuna bağlı olarak azaltılmalıdır. Flukonazol ve takrolimusu beraber kullanan hastalar dikkatle izlenmelidir.

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.

Metadon:

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

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):

Flurbiprofenin Cmaks ve EAA düzeyi, tek başına flurbiprofen uygulamasına kıyasla, flukonazol ile birlikte uygulandığında sırasıyla %23 ve %81 oranında artmıştır. Benzer şekilde, tek başına rasemik ibuprofen uygulamasına kıyasla, flukonazol, rasemik ibuprofen (400 mg) ile birlikte uygulandığında, farmakolojik olarak aktif izomerin [S-(+)-ibuprofen] Cmaks ve EAA düzeyi sırasıyla %15 ve %82 oranında artmıştır.

Özel olarak araştırılmadığı halde, flukonazol, CYP2C9 ile metabolize edilen diğer NSAİİ'lerin (örn. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak) sistemik maruziyetini artırma potansiyeline sahiptir. NSAİİ'lerin advers olaylar ve toksisite açısından sık izlenmesi önerilmektedir. NSAİİ'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 birlikte uygulandığında, rifabutinin serum konsantrasyonlarında %80'e kadar artışa sebep olan bir etkileşim oluştuğu bildirilmiştir. Flukonazol ile rifabutinin beraber uygulandığı hastalarda uveit raporları mevcuttur. Kombinasyon tedavilerinde rifabutin toksisitesi göz önünde bulundurulmalıdır.

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. Sakinavir/ritonavir ile etkileşim çalışılmamıştır ve daha belirgin olabilir. Sakinavir dozunun ayarlanması gerekebilir.

Sülfonilüreler:

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

Teofilin:

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

Tofasitinib:

Tofasitinib, hem CYP3A4'ün orta düzeyde 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 düzey bir CYP3A4 inhibitörü olan flukonazol ile birlikte uygulandığında, tolvaptan maruziyeti önemli derecede artar (EAA'da %200; Cmaks'ta %80) ve yan etkilerde; özellikle ciddi düzeyde diürez, dehidrasyon ve akut böbrek yetmezliği görülme riskinde önemli derecede artış oluşur. Eşzamanlı kullanım durumunda, tolvaptan dozu, tolvaptan ürün bilgilerinde belirtildiği gibi azaltılmalı ve hasta, tolvaptan ile ilişkili herhangi bir advers reaksiyon açısından sık sık izlenmelidir.

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

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 klerensindeki yaklaşık %45'lik azalma nedeniyle zidovudinin C_{maks} 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 (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 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 bir öneri bulunmamaktadır. (Bkz. Bölüm 4.5)

Gebelik dönemi
Gözlemsel bir çalışma flukonazol ile tedavi edilen kadınlarda ilk trimesterde spontan düşük riski olduğunu göstermiştir. Flukonazolün, ilk trimesterde 400-800 mg/gün dozda uzun süreli kullanımı konjenital anomali riskini arttırabilir. Tek doz, düşük doz vajinal kandidiyazis enfeksiyonu tedavisi ile bu risk gösterilmemiştir.

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.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir(Bkz. Bölüm 5.3).

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 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 (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Flukonazolün 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 ve bu semptomları kendilerinde görmeleri durumunda araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler
En sık (≥1/100 >1/10) görülen yan etkiler baş ağrısı, karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma, alanin aminotransferaz düzeyinde artış, aspartat aminotransferaz düzeyinde artış, kan alkalin fosfotaz düzeyinde artış ve döküntüdür.

Bazı hastalarda, özellikle AİDS ve kanser gibi ciddi primer hastalığı olanlarda gerek flukonazol gerekse karşılaştırma ilaçları ile tedavi sırasında renal ve hematolojik fonksiyon testlerinde değişmeler 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 (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ve < 1/10), yaygın olmayan (≥1/1000 ve <1/100), seyrek (≥1/10.000 ve <1/1000), çok seyrek (<1/10.000) ve 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 (anjioödem, yüzde ödem, prurit, ürtiker dahil olmak üzere)

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, sersemlik, 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 alkalin 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 eksfoliyatif deri hastalıkları, yüzde ödem, saç dökülmesi
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, keyifsizlik, 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 diürezi, 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 flukonazole direnç gösterirken C. glabrata geniş bir duyarlılık aralığına sahiptir.

Ayrıca flukonazol Cryptococcus neoformans'a ve Cryptococcus gattii'e karşı ve hatta Blastomyces dermatiditis, 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 çok sayıda 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.

Doğası gereği sıklıkla flukonazole karşı direnç gösteren C. albicans dışındaki Candida türlerinde (örn: Candida krusei) süperenfeksiyon oluşumu raporlanmıştır. Bu gibi durumlarda alternatif antifungal tedavileri gerekebilir.

Kırılma noktaları (EUCAST'a göre)

Farmakokinetik /farmakodinamik verilerine, in vitro duyarlılığa ve klinik cevaba dayanarak EUCAST-AFST (Avrupa antimikrobiyal duyarlılık test komitesi-Antifungal duyarlılık test alt komitesi) Candida türleri (EUCAST flukonazol açıklayıcı dökümanı (2007)-versiyon 2) için flukonazol kırılma noktalarını belirlemiştir. Bunlar PK/PD verilerine dayanarak belirlenmiş olup türden bağımsız kırılma noktaları (belirli türlerin MIK dağılımından bağımsız olan) ve türe bağlı kırılma noktaları (insan enfeksiyonları ile en sık ilişkili olan) olarak bölünmüşlerdir. Bu kırılma noktaları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Antifungal	Türe bağlı kırılma noktaları (S</R>)					Türden bağımsız kırılma noktaları[A] S≤/R>
	Candida albicans	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Flukonazol	2/4	IE	--	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.
IE = Türün ilaç ile tedavi için uygun bir hedef olduğuna dair kanıtlar yetersizdir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

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

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

Flukonazol, stratum corneum, epidermis-dermis ve ter bezlerinde, serum konsantrasyonlarının üzerinde, yüksek deri konsantrasyonlarına ulaşır. Flukonazol, stratum corneum'da birikir. Günde bir kez 50 mg'lık dozla, 12 gün sonra flukonazol konsantrasyonu 73 mcg/g olmuştur ve tedavinin kesilmesinden 7 gün sonra konsantrasyon hala 5.8 mcg/g'dır. Haftada bir kez 150 mg'lık dozla, flukonazolun 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 değerlerdeydi.

Biyotransformasyon:

Flukonazol çok az metabolize olur. Radyoaktif dozun sadece %11'i değişmiş şekilde idrar ile atılmıştır. Flukonazol CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimlerinin (Bkz. Bölüm4.5) 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 klerensi, kreatinin klerensi 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 alımınından 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-dozlu çalışma, 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 38µg.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 flukanozol 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 karşılaştırılabilirdir. 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 (aralık 9-36 saat), ortalama doğum kilosu 0,9 kg'dır (aralık 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 (aralık (44 - 185) olup, zamanla azalarak 7. günde ortalama 53 (aralık 30 - 131) ve 13. günde 47 (aralık 27-68) düşmüştür.

EAA (µg.saat/mL) 1. günde 271 (aralık 173-385) olup, 7. günde artarak ortalama 490 (aralık 292-734) olmuş ve 13. günde azalarak ortalama 360 (aralık 167 – 566) olmuştur.
Dağılım hacmi (mL/kg) 1. günde 1183 (aralık 1.070 – 1.470) olup zamanla artarak 7. günde ortalama 1.184 (aralık 510 – 2130) ve 13.günde ortalama 1.328 (aralık 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 mikrogram/ml olup, C_{maks}'a uygulamadan 1,3 saat sonra erişilmiştir. Ortalama EAA 76,4 ±20,3 mikrogram.saat/ml, ortalama terminal yarı ömrü 46,2 saattir. Bu farmakokinetik parametre değerleri, sağlıklı genç erkek gönüllülerde bildirilen karşılaştırılabilir değerlerden daha yüksektir. Diüretiklerin birlikte uygulanması EAA ve C_{maks} değerlerini anlamlı ölçüde değiştirmemiştir. Ayrıca, yaşlılardaki kreatinin klerensi (74 ml/dak), idrarda bulunan değişmemiş ilaç yüzdesi (0-24 saat, %22) ve tahmin edilen flukonazol renal klerensi değerleri (0,124 ml/dak/kg) genel olarak genç gönüllülere oranla daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle yaşlılardaki flukonazol atılımındaki değişiklik, bu gruptaki düşük renal fonksiyon özellikleri ile ilişkilidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

Üreme 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, yarık 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

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

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf Ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ZOLAX kapsül 100 mg, flukonazol içeren 7 kapsüllük PVDC/Aluminyum folyo blister ve karton kutu ambalajda sunulmuştur.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
182/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 24.03.1997
Ruhsat yenileme tarihi: 24.03.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
29.05.2021