KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOLAX 200 mg/100 ml I.V. infüzyon çözeltisi içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 100 ml infüzyon çözeltisi;

Etkin madde:
Flukonazol 200 mg

Yardımcı maddeler:
Sodyum klorür 900 mg
Sodyum hidroksit (pH 4.0-8.0 olacak şekilde)
Hidroklorik asit (pH 4.0-8.0 olacak şekilde)
Enjeksiyonluk su (100 ml'ye tamamlayacak şekilde)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

ZOLAX infüzyon çözeltisidir.
Berrak, renksiz çözelti olmalıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

ZOLAX, aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir:

1. Kriptokoksik menenjit ve diğer organların (akciğer ve cilt gibi) enfeksiyonları dahil olmak üzere kriptokokkoz. AIDS'li hastalar, organ nakli yapılmış veya immünosupresyonun diğer sebepleri olan veya normal bulunan hastalar tedavi edilebilir. Flukonazol, AIDS'li hastalarda kriptokoksik hastalığın nüksünü önlemek için idame tedavisinde.

2. Kandidemi, dissemine kandidiyaz ve yayılıcı (invaziv) kandida enfeksiyonlarının diğer formları dahil olmak üzere sistemik kandidiyaz. Bunlar periton, endokard, göz, akciğer ve idrar yolları enfeksiyonlarını kapsar. Habis hastalığı olan, yoğun bakım ünitelerinde yatan, sitotoksik veya immünosupresif tedavi gören veya kandida enfeksiyonlarına predispoze edici diğer faktörlerin bulunduğu hastaların tedavilerinde.

3. Mukozal kandidiyaz. Bunların arasında orofarenjeal, özofajeal, yayılıcı olmayan (non-invaziv) bronkopulmoner enfeksiyonlar, kandidüria ve mukokütan kandidiyaz (proteze bağlı ağız yarası) vardır. Normal veya bağışıklık fonksiyonları bozulmuş hastalar tedavi edilebilir. AIDS'li hastalardaki orofarenjeal kandidiyazın yinelenmesinin önlenmesinde.

4. Habis hastalık sebebiyle sitotoksik kemoterapi veya radyoterapi uygulaması sonucu fungal enfeksiyonlara predispoze olmuş hastalarda fungal enfeksiyonların önlenmesinde.

5. İmmün sistemi yeterli hastalarda, koksidioidomikoz, parakoksidioidomikoz, sporotrikoz ve histoplazmoz dahil derin endemik mikozlarda.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Flukonazolün günlük dozu fungal enfeksiyonun cinsi ve ciddiyetine bağlı olmalıdır. Tekrarlayan dozlarla tedavi gerektiren enfeksiyon tiplerinde, tedavi klinik parametreler veya laboratuar testleri aktif fungal enfeksiyonun geçtiğini gösterene kadar devam etmelidir. Yetersiz bir tedavi süresi aktif enfeksiyonun nüksetmesine neden olur. Nüksü önlemek için; AIDS'li ve kriptokoksik menenjit veya nükseden orofarenjeal kandidiyazlı hastalarda sıklıkla idame tedavi gerekir.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlar uygulanabilir:

Yetişkinler

1. Kriptokoksik menenjit veya diğer bölgelerdeki kriptokoksik enfeksiyonlarda mutad doz, ilk gün 400 mg, müteakiben günde bir defa 200-400 mg'dır. Kriptokok enfeksiyonlarında tedavi süresi, klinik ve mikolojik cevaba bağlı olmakla beraber, kriptokoksik menenjit için genellikle en az 6-8 haftadır.

AIDS'li hastalarda, kriptokoksik menenjitin nüksünü önlemek için, hasta tam bir primer tedavi kürünü tamamladıktan sonra flukonazol günde 200 mg olmak üzere süresiz olarak uygulanabilir.

2. Kandidemi, dissemine kandidiyaz ve diğer yayılıcı (invaziv) kandidal enfeksiyonlarda mutad ilk gün dozu 400 mg bunu takiben günde 200 mg'dır. Klinik cevaba göre bu doz, günde 400 mg'a kadar yükseltilebilir. Tedavinin süresi klinik cevaba bağlıdır.

3. Orofarenjeal kandidiyaz için mutad doz 7-14 gün süreyle günde bir defa 50-100 mg'dır. Bağışıklık fonksiyonu ciddi olarak bozulmuş hastalarda gerekirse tedavi daha uzun süre devam ettirilir. Protez kullanımına bağlı atrofik oral kandidiyaz için mutad flukonazol dozu, proteze uygulanan lokal antiseptik önlemlerle birlikte 14 gün süreyle günde bir defa 50 mg'dır.

Mukozanın diğer kandidal enfeksiyonlarında (vajinal kandidiyaz hariç, aşağıya bakınız) mesela özofajit, yayılıcı olmayan (non-invaziv) bronkopulmoner enfeksiyonlar, kandidüria, mukokütan kandidiyaz vs., mutad etkili doz 14-30 gün süreyle verilen günde 50-100 mg'dır.

AIDS'li hastalarda orofarenjeal kandidiyazın yinelenmesini önlemek için, hastaya primer tedaviyi uyguladıktan sonra, flukonazol haftada tek doz 150 mg olarak verilebilir.

4. Kandidiyazın önlenmesinde önerilen flukonazol dozu, hastada fungal enfeksiyon gelişmesi riskine bağlı olarak günde bir kez 50-400 mg'dır. Sistemik enfeksiyon riski yüksek olan; örneğin derin veya uzun süreli nötropenisi olan hastalarda önerilen doz günde 1 kez

400 mg'dır. Flukonazol uygulaması, önceden tahmin edilen nötropeni başlangıcından bir kaç gün önce başlamalı ve nötrofil sayısı 1000/ mm^3'ün üzerine çıktıktan sonra 7 gün daha devam etmelidir.

5. Derin endemik mikozlarda günde 200-400 mg'lık dozlar, 2 yıla kadar gerekebilir. Tedavi süresi; koksidioidomikozda 11-24 ay, parakoksidioidomikozda 2-17 ay, sporotrikozda 1-16 ay ve histoplazmozda 3-17 ay arasında olmakla birlikte, her hasta için uygun süre seçilmelidir.

Uygulama şekli:
ZOLAX infüzyon çözeltisi damar içine uygulanır.

Flukonazol hem oral hem de dakikada 10 ml aşmayacak hızda, intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Verilme yolu hastanın klinik durumuna bağlıdır. İntravenöz yoldan oral yola geçerken veya bunun aksini yaparken günlük dozu değiştirmeye gerek yoktur. ZOLAX enjektabl formu %0.9 sodyum klorür solüsyonu içinde formüle edilmiştir ve her 200 mg'ı (100 ml şişe) 15 mmol Na^+ ve aynı miktar Cl^- ihtiva eder. ZOLAX dilüe bir tuz solüsyonu içerdiğinden, sodyum veya su kısıtlaması gereken hastalarda, mayi uygulama hızına dikkat gösterilmelidir. ZOLAX intravenöz infüzyonu, aşağıdaki uygulama sıvıları ile uyumludur.

a) %20 Dekstroz
b) Ringer solüsyonu
c) Hartmann solüsyonu
d) Dekstrozda potasyum klorür
e) %4.2 Sodyum bikarbonat
f) Aminofusin
g) Fizyolojik tuzlu su

ZOLAX mevcut bir IV setinden yukarıdaki mayilerden birisi içinde infüzyon halinde verilebilir. Her ne kadar spesifik bir geçimsizlik gözlenmemişse de, infüzyondan önce herhangi diğer bir ilaç ile karıştırılması tavsiye edilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Flukonazol, çok büyük oranda idrarla değişmemiş ilaç şeklinde itrah edilir. Tek bir doz gerektiren tedavide doz ayarlaması gerekmemektedir. Çoklu flukonazol dozları alacak olan, çocuklar da dahil olmak üzere renal fonksiyonu bozulmuş hastalarda, 50 mg ila 400 mg'lık bir başlangıç yükleme dozu verilmelidir. Yükleme dozundan sonra, günlük doz (endikasyona uygun olarak) aşağıdaki tabloya göre düzenlenmelidir:

Kreatinin klerensi (ml/dak)	Önerilen doz yüzdesi
> 50	% 100
≤ 50 (diyalize tabi değil)	% 50
Muntazam diyalize tabi hastalar	Her diyaliz seansından sonra % 100

Pediyatrik popülasyon:

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

Dört haftalıktan daha büyük çocuklarda kullanım:
Mukozal kandidiyazda önerilen flukonazol dozu 3 mg/kg/gün'dür. Kararlı hal düzeylerine (steady state) daha çabuk ulaşmak için ilk gün 6 mg/kg'lık yükleme dozu kullanılabilir.

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

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

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

Çocuklar için maksimum günlük doz 400 mg'ı aşmamalıdır.

Dört haftalık ve daha küçük çocuklarda kullanım:
Yeni doğanlarda flukonazolün itrahı yavaştır. Yaşamın ilk iki haftasında, büyük çocuklardaki maksimum 12 mg/kg dozu uygundur ancak 72 saatte bir verilmelidir. 3 ve 4 haftalık çocuklarda ise aynı doz 48 saatte bir verilmelidir.

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

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

4.3. Kontrendikasyonlar

ZOLAX, bu ilaca, ilacın inert bileşenlerinden herhangi birine veya buna benzer azol bileşiklerine hassas olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

Çoklu doz etkileşim çalışmaları sonuçlarına göre günde 400 mg veya daha yüksek miktarlarda çoklu 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, pimozid ve kinidin gibi diğer ilaçların birlikte uygulanması, flukonazol alan hastalarda kontrendikedir. (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Flukonazol, karaciğer disfonksiyonu olan hastalara dikkatli biçimde uygulanmalıdır.

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

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

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

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

Ender vakalarda, diğer azollerde görüldüğü gibi anaflaksi bildirilmiştir.

Flukonazol dahil bazı azoller, elektrokardiyografide QT aralığının uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası gözlem sırasında, flukonazol alan hastalarda çok nadir olarak QT aralığının uzaması ve 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 vakalardı.

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

- Konjenital veya belgelenmiş, edinilen QT uzaması
- Kardiyomiyopati - özellikle kalp yetmezliği var olduğunda
- Sinüs bradikardi
- Mevcut semptomatik aritmiler
- CYP34A tarafından metabolize edilmeyen, fakat QT aralığını uzattığı bilinen eşzamanlı ilaç kullanımında
- Hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozukluklar

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

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

Bu tıbbi ürün sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki diğer tıbbi ürünler ile kullanımı kontrendikedir:

Sisaprid:
Flukonazol ile beraber sisaprid uygulanan hastalarda 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. Bu vakaların çoğunda, hastaların aritmilere yatkın olduğu veya altta yatan ciddi rahatsızlıkları bulunduğu görülmektedir; ayrıca, rapor edilen olaylar ile olası bir flukonazol-sisaprid ilaç etkileşimi arasındaki ilişki belirsizdir. Bu tip etkileşimlerin potansiyel ciddiyetinden dolayı flukonazol alan hastalarda sisaprid ile birlikte tedavi edilmesi kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

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

Astemizol:
Flukonazolün astemizolle eşzamanlı uygulaması, astemizol klerensini azaltabilir. Astemizolün plazma konsantrasyonlarındaki bu artış, QT uzamasına ve nadiren yaşamı tehdit eden "Torsades de pointes (TdP)" tip ventriküler aritmilerin oluşumuna neden olabilir. Flukonazol ve astemizolün birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Pimozid:
İn vitro veya *in vivo* olarak incelenmediği halde, flukonazolün pimozid ile birlikte uygulanması, pimozid metabolizmasında inhibisyona yol açabilir. Pimozidin plazma konsantrasyonlarındaki

artış, QT uzamasına ve nadiren TdP oluşumuna neden olabilir. Flukonazolün pimozidle birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Aşağıdaki diğer tıbbi ürünler ile kullanımı tavsiye edilmez:

Eritromisin:
Flukonazol ile eritromisinin eşzamanlı kullanımı, kardiyotoksisite (uzamış QT aralığı, TdP) ve sonuç olarak ani kalp ölümü riskini artırma potansiyeline sahiptir. Bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

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

Diğer tıbbi ürünlerin flukonazol üzerine etkisi

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

Rifampisin:
Flukonazol ile birlikte uygulanan rifampisin, flukonazolün eğri altı alanında (EAA) % 25 ve yarı-ömründe %20 azalmaya yol açmıştır. Birlikte rifampisin verilen hastalarda flukonazol dozunun artırılması düşünülmelidir.
Diğer tıbbi ürünler üzerine flukonazolün etkisi
Flukonazol, CYP2C9 izoenziminin potent inhibitörü ve orta CYP3A4 inhibitörüdür. Aşağıda açıklanan gözlenmiş/belgelenmiş etkileşimlere ek olarak, flukonazolle birlikte uygulanan ve CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer bileşiklerin plazma konsantrasyonunda artış riski mevcuttur. Bu nedenle, bu kombinasyonları kullanırken dikkatli olunmalı ve hastalar dikkatlice izlenmelidir. Flukonazolün enzimi inhibe etme etkisi, flukonazolün uzun yarı ömrü nedeniyle flukonazol tedavisinin kesilmesinden sonra 4-5 gün devam eder (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Alfentanil:
Bir çalışmada, flukonazolle eşzamanlı tedavi sonrasında alfentanilde T½ uzamasının yanı sıra klerens ve dağılım hacminde düşüş gözlenmiştir. Olası etki mekanizması, flukonazolün CYP3A4'ü inhibe etmesidir. Alfentanilin dozunun ayarlanması gerekebilir.

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

Amfoterisin B:
Normal ve bağışıklık sistemi baskılanmış enfekte farelerde, flukonazol ve amfoterisin B'nin, eşzamanlı uygulaması, şu sonuçları göstermiştir: *C. Albicans*'a bağlı sistemik enfeksiyonda küçük bir ek antifungal etkinin olması, *Cryptococcus neoformans*'a bağlı intrakraniyal enfeksiyonda etkileşimin olmaması ve *A. fumigatus*'a bağlı sistemik enfeksiyonda iki tıbbi ürünün antagonizmin olması. Bu antagonizmin klinik etkisi bilinmemektedir. Ayrıca bu çalışmalardan elde edilen sonuçların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

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

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

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

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

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

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

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

Siklosporin:
Böbrek nakli geçirmiş hastalar ile yapılan kinetik çalışmada, 200 mg/gün flukonazolün siklosporin seviyelerini yavaşça artırdığı tespit edilmiştir. Bununla beraber, bir diğer tekrarlayan doz çalışmasında kemik iliği nakledilmiş hastalarda 100 mg/gün flukonazol siklosporin seviyelerini etkilememiştir. Flukonazol kullanan hastalarda, siklosporin plazma seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir. Flukonazol, siklosporinin konsantrasyonunu ve

EAA düzeyini anlamlı ölçüde artırır. Bu kombinasyon, siklosporin konsantrasyonuna bağlı olarak, siklosporin dozajı azaltılarak kullanılabilir.

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. Araştırmacı, hastanın fentanil intoksikasyonundan öldüğüne karar vermiştir. Buna ek olarak, on iki sağlıklı gönüllüden oluşan randomize, çapraz bir çalışmada, flukonazolün, fentanil eliminasyonunu anlamlı düzeyde geciktirdiği ortaya konmuştur. Fentanil konsantrasyonundaki artış, solunum depresyonuna neden olabilir.

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

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

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

Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar:
Flurbiprofenin C_{maks} ve EAA düzeyi, tek başına flurbiprofen uygulamasına kıyasla, flukonazol ile birlikte uygulandığında sırasıyla %23 ve %81 oranında artmıştır. Benzer şekilde, tek başına rasemik ibuprofen uygulamasına kıyasla, flukonazol, rasemik ibuprofen (400 mg) ile birlikte uygulandığında, farmakolojik olarak aktif izomerin [S-(+)-ibuprofen] C_{maks} ve EAA düzeyi sırasıyla %15 ve %82 oranında artmıştır.

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

Oral kontraseptifler:
Kombine oral kontraseptiflerle birlikte, çoklu dozlarda flukonazol kullanılarak, iki kinetik çalışma gerçekleştirilmiştir. Günde 200 mg flukonazol ile etinil östradiol ve levonorgestrel

EAA sırasıyla %40 ve %24 artarken, 50 mg flukonazol çalışmasında her iki hormon seviyesinde belirgin değişme olmamıştır. Haftada bir, 300 mg flukonazol uygulanan bir çalışmada, etinil östradiol ve noretindron EAA sırasıyla %24 ve %13 oranlarında artmıştır. Bu nedenle, bu dozlarda, çoklu doz flukonazol kullanımının, kombine oral kontraseptiflerin etkinliği üzerine bir etkisi olması beklenmemektedir.

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

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

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

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

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

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

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

Takrolimus:
Flukonazol, takrolimus metabolizmasının barsaklarda CYP3A4 aracılığıyla inhibe edilmesi nedeniyle, oral olarak uygulanan takrolimusun serum konsantrasyonlarını 5 katına kadar artırabilir. Takrolimus intravenöz olarak verildiğinde, anlamlı hiçbir farmakokinetik degişiklik gözlenmemiştir. Takrolimus düzeylerindeki artış, nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Oral olarak uygulanan takrolimus dozajı, takrolimus konsantrasyonuna bağlı olarak azaltılmalıdır. Flukonazol ve takrolimus beraber uygulanıldığında, takrolimusun serum düzeylerinde artışa sebep olan bir etkileşim oluştuğu bildirilmiştir. Flukonazol ve takrolimusun beraber uygulandığı hastalarda nefrotoksisite bildirilmiştir. Flukonazol ve takrolimusu beraber kullanan hastalar dikkatlice izlenmelidir.

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

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

A Vitamini:
All-trans-retinoid asit (A vitamininin asit formu) ve flukonazol ile kombinasyon tedavisi alan bir hastayla ilgili vaka raporuna göre, Merkezi Sinir Sistemi (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.

Zidovudin:
Yapılan iki kinetik çalışma, büyük ihtimalle zidovudinin majör metabolitlerine dönüşümünün azalmasından dolayı artmış zidovudin seviyesi ile sonuçlanmıştır. Bir çalışmayla; AIDS'li ya da ARC'li (AIDS öncesi dönemdeki) hastalarda, 15 gün boyunca günde 200 mg flukonazol alınmasından önceki ve sonraki zidovudin seviyeleri saptanmıştır. Zidovudin EAA değerlerinde % 20'lik anlamlı bir artış olmuştur. Randomize, 2 dönemli, 2 tedavili, çapraz ikinci çalışmada HIV ile enfekte olmuş hastalardaki zidovudin seviyesine bakılmıştır. İki durumda 21 gün ara ile hastalar 7 gün boyunca ya günde 400 mg flukonazol ile birlikte ya da flukonazol almaksızın her 8 saatte bir 200 mg zidovudin almışlardır. Flukonazol ile birlikte kullanımda zidovudinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %84 ve %74 artmıştır. Oral zidovudin klerensindeki yaklaşık %45'lik azalma nedeniyle, benzer şekilde zidovudinin yarı ömrü, flukonazol ile kombinasyon tedavisinin ardından yaklaşık %128 oranında uzamıştır. Bu kombinasyonu alan hastalar zidovudine bağlı advers reaksiyonların oluşma riskine karşı takip edilmelidir. Zidovudin dozunun azaltılması düşünülebilir.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:
Mevcut değil.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Etkin doğum kontrol yöntemleri uygulanmadığı takdirde çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ZOLAX kullanılmamalıdır.
Gebelik dönemi
İlk üç ayda tek veya tekrarlı dozaj halinde uygulanmış flukonazolün <200 mg/gün dozlarıyla tedavi edilen yüzlerce gebe kadından elde edilen veriler, fetüste istenmeyen hiçbir etki göstermemiştir. 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.

Hamilelerde yapılmış yeterli miktarda kontrollü çalışma mevcut değildir. Koksidioidomikoz tedavisi sebebiyle 3 ay süresince veya daha uzun süre yüksek dozda (400-800 mg/gün) flukonazol kullanan annelerin çocuklarında çoklu konjenital anomaliler rapor edilmiştir. Bu etkiler ile flukonazol arasındaki ilişki belirsizdir. Advers fetal etkiler, hayvanlarda yalnızca maternal toksisite ile ilişkili yüksek doz düzeylerinde görülmüştür. 5 veya 10 mg/kg'da hiçbir fetal etki görülmemiştir; fetal anatomik varyantlarda (normalden fazla sayıda kaburga, renal pelviste dilasyon) artışlar ve kemikleşmede gecikmeler, 25, 50 mg/kg ve üzeri dozlarda gözlenmiştir. Sıçanlarda embriyoletalite 80 mg/kg (önerilen insan dozunun yaklaşık 20-60 katı) ila 320 mg/kg arasında değişen dozlarda artmıştır; fetal anormallikler arasında dalgalı kaburgalar, yarık damak ve anormal kranyofasiyal kemikleşme yer almıştır. Bu etkiler, sıçanlarda östrojen sentezinin inhibisyonuyla tutarlıdır ve gebelik, organogenez ve doğum sırasında östrojen azalmasının bilinen etkilerinin sonucu olabilir. Şiddetli veya potansiyel olarak hayatı tehdit edici ve beklenen faydanın fetüse muhtemel riskten daha ağır bastığı fungal enfeksiyonlar dışında hamilelikte kullanımdan kaçınmalıdır.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme toksisitesi
5 veya 10 mg/kg dozlarda fatal etkiler görülmemiştir; 25-50 mg/kg ve daha yüksek dozlarda, fatal anatomik değişkenlerde artış (kaburga kemiklerinin fazla sayıda olması, renal pelvis dilatasyonu) ve kemikleşmede gecikme meydana gelmiştir. 80-320 mg/kg (önerilen insan dozunun yaklaşık 20-60 katı) doz aralığında, sıçanlarda embriyoletalite artmış ve girintili çıkıntılı kaburga kemikleri, yarık damak ve anormal kranio-fasial kemikleşmeler gibi fötal

anomalilerde artış gözlenmiştir. Bu etkiler, sıçanlarda östrojen sentezinin inhibisyonu ile ilişkilidir. Ayrıca azalmış östrojen düzeylerinin, gebelik, organogenez ve doğum üzerine bilinen etkilerinin sonucu olabilir.

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanırken, ara sıra baş dönmesi veya nöbetlerin ortaya çıkabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Flukonazol, genellikle iyi tolere edilir.

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

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:
Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila < 1/10), yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmeyen (mevcut olan verilere göre sıklık tahmini yapılamayan) seklindedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Agranulositoz, lökopeni, nötropeni trombositopeni

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Seyrek: Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipokalemi

Psikiyatrik hastalıkları
Yaygın olmayan: Uykusuzluk, uykululuk hali

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Nöbetler, sersemlik, parestezi, tat bozukluğu
Seyrek: Titreme

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıkları
Seyrek: QT uzaması, Torsades de pointes

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

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

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

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

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

Pediyatrik hastalar
Pediyatrik klinik araştırmalar sırasında kaydedilen advers reaksiyonların ve laboratuar anormalliklerinin tipi ve insidansı yetişkinlerde görülenlerle karşılaştırılabilir niteliktedir.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Flukonazol ile ilgili doz aşımı vakaları bildirilmiştir ve bir vakada 42 yaşında HIV ile enfekte bir hastanın 8200 mg flukonazol aldığı söylendikten sonra, kişide halüsinasyonlar gelişmiş ve

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Triazol türevleri
ATC kodu: J02AC

Flukonazol, triazol sınıfı antifungal ajanların bir üyesi olup, fungal sterol sentezinin güçlü ve spesifik bir inhibitörüdür.

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

Hem oral hem de intravenöz olarak uygulanan flukonazol, çesitli hayvan mantar enfeksiyonu modellerinde aktif olmuştur. İmmün yetmezliği olan hayvanlarda, sistemik kandidiyazı içeren *Candida* türlerine bağlı enfeksiyonlar, intrakraniyal enfeksiyonları içeren *Cryptococcus neoformans*'a bağlı enfeksiyonlar, *Microsporum* ve *Trichophyton* türlerine bağlı enfeksiyonlar gibi fırsatçı mikozlara karşı flukonazolün aktivitesi ispatlanmıştır. Flukonazolün ayrıca, *Blastomyces dermatitides*'a bağlı enfeksiyonları, intrakraniyal enfeksiyonları içeren *Coccidoides immitis*'e bağlı enfeksiyonları, normal ve immün sistemi baskılanmış hayvanlarda da *Histoplasma capsulatum*'a bağlı enfeksiyonları içeren endemik mikozların hayvan modellerinde de aktif olduğu gösterilmiştir.

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

Flukonazol, fungal CYP'ye bağımlı enzimler için çok spesifiktir. 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.

Baş tineasında flukonazol etkililiği, griseofulvin ile flukonazolün karşılaştırıldığı, toplam 878 hastadan oluşan randomize kontrollü 2 araştırmada incelenmiştir. 6 hafta boyunca 6 mg/kg/gün dozunda flukonazol, 6 hafta boyunca 11 mg/kg/gün dozunda uygulanan griseofulvine üstün

değildir. Tüm tedavi gruplarında, 6. haftada genel başarı oranı düşüktür (6 haftada flukonazol: %18.3; 3 haftada flukonazol: %14.7; griseofulvin: %17.7). Bu bulgular, tedavi olmadan baş tineasının doğal hikâyesiyle tutarlı değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

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

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

Flukonazol, stratum corneum, epidermis-dermis ve ter bezlerinde, serum konsantrasyonlarının üzerinde, yüksek deri konsantrasyonlarına ulaşır. Flukonazol, stratum corneum'da birikir. Günde bir kez 50 mg'lık dozla, 12 gün sonra flukonazol konsantrasyonu 73 mikrogram/g olmuştur ve tedavinin kesilmesinden 7 gün sonra konsantrasyon hala 5.8 mikrogram/g'dır. Haftada bir kez 150 mg'lık dozla, flukonazolün stratum corneum'daki konsantrasyonu 7. günde 23.4 mikrogram/g olmuştur ve 2. dozdan 7 gün sonra hala 7.1 mikrogram/g'dır.

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

Biyotransformasyon:
Sirküle eden metabolitlere ait bir kanıt saptanmamıştır.

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

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

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Mevcut değil.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklarda farmakokinetik:

Çocuklarda aşağıdaki farmakokinetik veriler bildirilmiştir;

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

***** Son güne ait değerleri göstermektedir.

Premature yeni doğanlarda (gestasyon yaşı yaklaşık 28 hafta) intravenöz flukonazol, 6 mg/kg dozda, premature yeni doğanlar yoğun bakım ünitesindeyken, her üç günde bir, maksimum beş gün süreyle verilmiştir. Ortalama yarı ömür 1. gün 74 saat (44 - 185 aralığında), zamanla azalarak 7. gün ortalama 53 saate (30 - 131 aralığında) ve 13. günde 47 saate (27 - 68 aralığında) düşmüştür.
Eğri altındaki alan 1. gün 271 mcg.saat/ml (173 - 385 aralığında), 7. gün artarak ortalama 490 mcg.saat/ml (292 - 734 aralığında) olmuştur ve 13. gün azalarak ortalama 360 mcg.saat/ml (167 – 566 aralığında) olmuştur.

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

Yaşlılarda farmakokinetik:
22 denekle yürütülen farmakokinetik bir çalışmada, 65 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 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 klerensi (74 ml/dak), idrarda bulunan değişmemiş ilaç yüzdesi (0 - 24 saat, %22) ve tahmin edilen flukonazol renal klerensi değerleri (0.124 ml/dak/kg) genel olarak genç gönüllülere oranla daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle yaşlılardaki flukonazol atılımındaki değişiklik, bu gruptaki düşük renal fonksiyon özellikleri ile ilişkilidir. Her denekteki terminal eliminasyon yarı ömrüne karşı, kreatinin klerensini gösteren bir grafikle, sağlıklı denekler ve değişik seviyelerde böbrek yetmezliği olan hastalardan elde edilen tahmini yarı ömür-kreatinin klerensi eğrisi karşılaştırıldığında, 22 denekten 21'inin tahmini yarı ömür-kreatinin klerensi eğrisi %95 güven sınırı içinde bulunmuştur. Bu sonuçlar, yaşlılarda görülen farmakokinetik parametre değerlerinin sağlıklı genç erkek gönüllülere göre yüksek olmasının, yaşlılarda beklenen, böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olduğunu belirten hipotezle uyumludur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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 susta 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sodyum hidroksit
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen spesifik bir geçimsizliği yoktur.
ZOLAX'ın intravenöz infüzyonu, aşağıdaki uygulama sıvıları ile uyumludur.
a) % 20 Dekstroz
b) Ringer solüsyonu
c) Hartmann solüsyonu
d) Dekstrozda potasyum klorür
e) % 4.2 Sodyum bikarbonat
f) Aminofusin
g) Fizyolojik tuzlu su

ZOLAX mevcut bir IV setinden yukardaki mayilerden birisi içinde infüzyon halinde verilebilir. Her ne kadar spesifik bir geçimsizlik gözlenmemişse de, infüzyondan önce her hangi diğer bir ilaç ile karıştırılması tavsiye edilmez.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C´nin altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında saklanmalıdır.
ZOLAX uygulama sıvıları (bkz. 6.2. Geçimsizlikler) ile seyreltildikten sonra 24 saat boyunca stabildir.
Açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk tıpalı ve flipoff kapaklı, 100 mL, şeffaf, tip I cam, flakon ve karton kutu.

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
2017/602

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.08.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
09.11.2022