KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FLUCAN® 100 mg/50 ml IV infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:	**mg/ml**
Flukonazol	2 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür (parenteral kalite)	9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

FLUCAN infüzyon solüsyonudur.
Berrak, renksiz çözelti, parenteral standartlara uyum göstermelidir. Berrak, nötr cam şişelerde olmalıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FLUCAN aşağıdaki mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

FLUCAN yetişkinlerde, aşağıdakilerin tedavisinde endikedir:

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

FLUCAN yetişkinlerde aşağıdakilerin profilaksisinde endikedir.

- Yüksek nüks riski olan hastalarda kriptokok menenjitin tekrarlanması
- Relaps riski yüksek olan, HIV ile enfekte olan hastalarda orofarenjeal, özofajeal kandidiyazisin nüksü
- Uzamış 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)

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

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxYnUyRG83ak1UZ1AxQ3NRZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Antifungallerin uygun kullanımı konusunda resmi kılavuzlara dikkat edilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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:

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxYnUyRG83ak1UZ1AxQ3NRZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Endikasyonlar		Pozoloji	Tedavinin süresi
Kriptokokoz	Kriptokokal menenjit tedavisinde	Yükleme dozu: 1. günde 400 mg Sonraki doz: günde bir kez 200 mg - 400 mg	Genellikle en az 6-8 hafta. Hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda günlük doz 800 mg'a çıkarılabilir.
	Yüksek nüks riski olan hastalarda kriptokok menenjitinin tekrarlamasını önlemek için devam tedavisi.	Günde bir kez 200 mg	Belirsiz süre olmak üzere günlük 200 mg
Koksidiyoidomikoz		Günde bir kez 200 mg – 400 mg	11 ila 24 ay veya hastaya bağlı olarak daha uzun süre. Bazı enfeksiyonlar için ve özellikle meninjiyal hastalık için günde 800 mg düşünülebilir.
İnvazif kandidiyazis		Yükleme dozu: 1. günde 800 mg Sonraki doz: günde bir kez 400 mg	Genellikle, kandidemi için önerilen tedavi süresi ilk negatif kan kültürü sonucundan 2 hafta sonrasına ve kandidemiye yönelik belirti ve semptomların ortadan kalkmasına kadar.
Mukozal kandidiyazis	Orofarengeal kandidiyazis	Yükleme dozu: 1. günde 200 mg - 400 mg Sonraki doz: günde bir kez 100 mg - 200 mg	7 - 21 gün (orofarengeal kandidiyazis remisyona girene kadar). Bağışıklık sistemindeki bozukluk nedeniyle ciddi risk altında olan hastalarda daha uzun süre kullanılabilir.
	Özofajiyal kandidiyazis	Yükleme dozu: 1. günde 200 mg - 400 mg Sonraki doz: günde bir kez 100 mg - 200 mg	14 - 30 gün (özofagus kandidiyazis remisyona girene kadar). Bağışıklık sistemindeki bozukluk nedeniyle ciddi risk altında olan hastalarda daha uzun süre kullanılabilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxYnUyRG83ak1UZ1AxQ3NRZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

	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
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:
FLUCAN oral yolla (kapsül, şurup) ya da intravenöz yolla (intravenöz infüzyon) uygulanabilir. Verilme yolu hastanın klinik durumuna bağlıdır. İntravenöz yoldan oral yola geçerken veya bunun aksini yaparken günlük dozu değiştirmeye gerek yoktur.

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 formülasyonları mevcuttur.

Intravenöz infüzyon dakikada 10 ml'yi aşmayacak hızda uygulanmalıdır. FLUCAN enjektabl formu 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür solüsyonu içinde formüle edilmiştir ve her 100 mg'ı (50 ml şişe) 7.5 mmol Na^+ ve aynı miktar Cl^- ihtiva eder. FLUCAN dilüe bir tuz solüsyonu

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxYnUyRG83ak1UZ1AxQ3NRZmxX Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

içerdiğinden, sodyum veya su kısıtlaması gereken hastalarda, sıvı uygulama hızına dikkat gösterilmelidir.

FLUCAN intravenöz infüzyonu, aşağıdaki uygulama sıvıları ile uyumludur.

a) %5 ve % 20 Dekstroz
b) Ringer solüsyonu
c) Hartmann solüsyonu
d) Dekstrozda potasyum klorür
e) % 4.2 ve %5 Sodyum bikarbonat
f) % 3.5 Aminosyin
g) Dialaflex (% 6.36 intraperitoneal diyaliz solüsyonu)

FLUCAN mevcut bir IV setinden yukarıdaki 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.

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, endikasyon için önerilen günlük doza bağlı olarak 50 mg ila 400 mg'lık bir başlangıç yükleme dozu verilmelidir. Yükleme dozundan sonra, günlük doz (endikasyona uygun olarak) aşağıdaki tabloya göre düzenlenmelidir:

Kreatinin Klirensi (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 klirenslerine göre azaltılmış doz almalıdırlar.

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

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklar için maksimum günlük doz 400 mg'ı aşmamalıdır.

Erişkinlerdeki benzer enfeksiyonlarda olduğu gibi tedavi süresi klinik ve mikolojik cevaba bağlıdır. FLUCAN günde tek bir doz olarak verilir.

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxYnUyRG83ak1UZ1AxQ3NRZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Endikasyon	**Pozoloji**	**Öneriler**
-Mukozal kandidiyazis	Başlangıç dozu: 6 mg/kg Devam dozu: günde bir kez 3 mg/kg	Başlangıç dozu, stabil seviyeyi daha hızlı elde etmek için ilk günde kullanılabilir.
-Invazif kandidiyazis -Kriptokoksik menenjit	Doz: günde bir kez 6-12 mg/kg	Enfeksiyonun ciddiyetine göre
-Nüks riski yüksek çocuklarda, kriptokoksik menenjitin nüksünü önlemek için bakım tedavisi	Doz: günde biz kez 6 mg/kg	Enfeksiyonun ciddiyetine göre
-İmmün sistemi baskılanması olan hastalarda *Candida* profilaksisinde	Doz: günde bir kez 3-12 mg/kg	İndüklenmiş nötropeninin derecesine ve süresine bağlı olarak (bkz. Yetişkin pozolojisi)

Adölesanlarda (12-17 yaş arası):
Kiloya ve pubertal gelişime bağlı olarak doktor hangi pozolojinin (yetişkin veya çocuk) daha uygun olacağına karar vermelidir. Klinik verilere göre çocuklardaki flukonazol klirensi yetişkinlerde görünenden daha yüksektir.

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

Yenidoğanlarda (0-27 gün):
Yenidoğanlarda flukonazol atılımı yavaştır.
Yenidoğan bebeklerde bu pozolojiyi desteklemek için birkaç farmakokinetik veri vardır (bkz. Bölüm 5.2).

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

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

- Flukonazol, ilacın kendisine, bileşenlerinden herhangi birisine (Bkz. Bölüm 6.1) veya benzer azol bileşiklerine hassas olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.
- Multipl doz etkileşim çalışmaları sonuçlarına göre günde 400 mg veya daha yüksek miktarlarda multipl doz flukonazol alan hastalarda flukonazol ile beraber kullanılan terfenadin kontrendikedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxYnUyRG83ak1UZ1AxQ3NRZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

- QT aralığını uzattığı bilinen ve CYP3 A4 enzimi aracılığıyla metabolize edilen sisaprid, astemizol, pimozid, kinidin, eritromisin 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

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

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

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

Renal sistem
FLUCAN, renal disfonksiyonu olan hastalara dikkatli biçimde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

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

Hepatobiliyer sistem
FLUCAN, karaciğer disfonksiyonu olan hastalara dikkatli biçimde uygulanmalıdır.

Özellikle altta yatan ciddi tıbbi durumları olan hastalarda FLUCAN 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 akımının (I_{Kr}) önlenme yoluyla QT aralığının uzamasına sebep olur. Diğer tıbbi ürünlerin (amiodaron gibi) neden olduğu

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: ZW1671A-YnUFR183aKUZ1A-Q2NPZ ve Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

aralığının uzaması, sitokrom P450 (CYP) 3A4'ün inhibisyonu yoluyla arttırılabilir. Pazarlama sonrası gözlem sırasında, FLUCAN 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.

FLUCAN, proaritmik durumu olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır.

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

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

Dermatolojik reaksiyonlar
Flukonazol ile tedavi sırasında hastalarda nadiren toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu gibi döküntülü deri reaksiyonları gelişmiştir. Eozinofili ile birlikte ilaç reaksiyonu ve sistemik semptomlar (DRESS sendromu) rapor edilmiştir. 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.
Flukonazolle 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 kullanılan hastalar dikkatlice izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Kandidiyazis
Çalışmalar, C. albicans haricindeki Kandida enfeksiyonlarının görülme sıklığının arttığını göstermiştir. Bunlar genellikle doğal olarak dirençlidir (örneğin C. krusei ve C. auris) ya da flukonazole karşı azalmış duyarlılık gösterirler (C. glabrata). Bu tür enfeksiyonlar, tedavi başarısızlığına bağlı olarak alternatif antifungal tedavi gerektirebilir. Bu nedenle reçete eden kişilere çeşitli Kandida türlerinde flukonazol direncinin görülme sıklığını dikkate almaları tavsiye edilir.

Yardımcı maddeler
Bu tıbbi ürün her 25 ml'de 88,5 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck

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. Günde 200mg flukonazol kullanılan bir çalışmada QTc aralığında uzama gözlenmemiştir. Günde 400 mg ve 800 mg flukonazol ile yapılan bir başka çalışmada, günlük 400mg 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). Günde 400 mg'dan az flukonazol dozları ile beraber terfenadin kullanılan hastalar ise dikkatlice izlenmelidir.

Astemizol:

Flukonazolün astemizolle eşzamanlı uygulaması, astemizol klirensini 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).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: YZV5CZ4AVJ ve adresi https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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. Flukonazol aynı zamanda CYP2C19 izoenziminin güçlü bir inhibitörüdür. 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).

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

Alfentanil:
Flukonazol (400 mg) ve intravenöz alfentanilin (20mcg/kg) sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanıldığı bir çalışmada, alfentanilin 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu : ZWKZ1AXVUBQ8AUDA1AxQ3NRZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 *A. Fumigatus* ile sistemik enfeksiyonda iki ilacın antagonizmi. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Antikoagulanlar:
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 enfüzyonunun anlamlı düzeyde geciktirdiği ortaya konmuştur. Fentanil konsantrasyonundaki artış, solunum depresyonuna neden olabilir. Fentanil için doz ayarlaması gerekebilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi: https://[illegible]

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:
Flukonazol, atorvastatin ve simvastatin gibi CYP3A4 ile veya fluvastatin (statinin karaciğer metabolizmasında azalma) gibi CYP2C9 ile metabolize edilen HMG-CoA redüktaz inhibitörleriyle birlikte uygulandığında miyopati ve rabdomiyoliz riski artar (doza bağlı olarak). Eşzamanlı tedavi gerekmesi durumunda, hasta, miyopati ve rabdomiyoliz semptomları açısından gözlenmeli ve kreatinin kinaz izlenmelidir. Kreatinin kinazda belirgin bir artış gözlenmesi veya miyopati/rabdomiyoliz tanısı konması ya da bunlardan şüphelenilmesi durumunda, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kesilmelidir. Statin reçete bilgilerinde belirtildiği gibi daha düşük dozlarda HMG-CoA redüktaz inhibitörleri gerekli olabilir.

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

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

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

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

Siklosporin:
Flukonazol siklosporinin EAA değerini ve konsantrasyonunu anlamlı şekilde 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 CYP3A4 inhibisyonuyla everolimusun serum konsantrasyonlarını artırabilir.

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

Takrolimus:
Flukonazol, takrolimus metabolizmasının bağırsaklarda CYP3A4 aracılığıyla inhibe edilmesi nedeniyle, oral olarak uygulanan takrolimusun serum konsantrasyonlarını 5 katına kadar artırabilir. Takrolimus intravenöz olarak verildiğinde, anlamlı hiçbir farmakokinetik değişiklik gözlenmemiştir. Takrolimus düzeylerindeki artış nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Oral olarak uygulanan takrolimus dozajı, takrolimus konsantrasyonuna bağlı olarak azaltılmalıdı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

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

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

Non-steroidal anti-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] C_{maks} 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi: [illegible]

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 klirens hızında, %18 azalma meydana getirmiştir. Yüksek doz teofilin kullanan veya artmış teofilin toksisite riski olan hastalarda flukonazol kullanımı sırasında, teofilin toksisitesi belirtileri izlenmelidir ve toksisite belirtileri gelişirse tedavi gerektiği gibi değiştirilmelidir

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

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

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

A Vitamini:
All-trans-retinoid asit (A vitamininin asit formu) ve flukonazol 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 C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %57 (%90 Cl: %20, %107) ve %79 (%90 Cl: %40, %128) artmıştır. Vorikonazol ve flukonazolün bu etkiyi elimine edecek azaltılmış dozu ya da sıklığı belirlenmemiştir. Eğer flukonazolden sonra vorikonazol uygulanırsa, vorikonazol kaynaklı yan etkilerin izlenmesi tavsiye edilir.

Zidovudin:
Zidovudinin, flukonazol ile birlikte kullanımda oral zidovudin klirensindeki yaklaşık %45'lik azalma nedeniyle zidovudinin C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla % 84 ve %74 artmıştır. B

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi: [illegible]

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 etkililiği 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)
Tedaviye başlamadan önce fetüs için potansiyel risk konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

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

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

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

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

İlk trimesterde uygulanan ≤ 150 mg kümülatif flukonazol dozu ile tedavi edilen birkaç bin hamile kadından elde edilen veriler, fetüste genel malformasyon riskinde herhangi bir artış olmadığını göstermiştir. Büyük bir gözlemsel kohort çalışmasında oral flukonazole ilk trimesterde maruziyet topikal azoller ile tedavi edilen kadınlara kıyasla ≤ 450 mg kümülatif dozlar ile tedavi edilen her bin kadında yaklaşık 1 ek vakaya ve 450 mg'ın üzerindeki kümülatif dozlara tedavi edilen her bin kadında 4 ek vakaya karşılık gelen kas-iskelet sistemi malformasyonu riskinde düşük bir a

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZWBTZ-AKYHU-RG03A-KWZ1A ve 3240 sayılı kanun gereğince geçerli kılınmıştır.

ilişkilendirilmiştir. Ayarlanmış rölatif risk, 150 mg oral flukonazol için 1,29 (%95 GA 1,05 - 1,58) ve flukonazolün 450 mg üzerindeki dozları için 1,98 (%95 GA 1,23 – 3,17) olmuştur.

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

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

FLUCAN'ın gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunabilir.

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

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

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

Üreme yeteneği/Fertilite
Flukonazol erkek ve dişi sıçanların doğurganlığını etkilememiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Özet güvenlik profili:
Flukonazol tedavisiyle ilişkili olarak, eozinofili ile birlikte ilaç reaksiyonu ve sistemik semptomlar (DRESS sendromu) rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible]AxQ3NRZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) 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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Yaygın olmayan :İştah azalması
Seyrek :Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar:
Yaygın olmayan :Uykusuzluk, uykululuk hali

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın :Baş ağrısı
Yaygın olmayan :Nöbetler, baş dönmesi, parestezi, tat bozukluğu
Seyrek :Titreme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:
Yaygın olmayan :Vertigo

Kardiyak hastalıklar:
Seyrek :QT uzaması, Torsades de pointes (bakınız 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 (bakınız bölüm 4.4)
Yaygın olmayan :Kolestaz, sarılık, bilirubinde artış (bakınız bölüm 4.4)
Seyrek :Nadiren ölümle de sonuçlanan hepatik toksisite, hepatik yetmezlik, hepatit, hepatosellüler nekroz, hepatosellüler hasar (bakınız bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın :Döküntü

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxYnUrRC83ak1tiZ1AxQ3NRZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Yaygın olmayan :Prurit, ürtiker, terlemede artış, ilaç erüpsiyonu (Fiks ilaç erüpsiyonu dahil olacak şekilde) (bakınız bölüm 4.4)
Seyrek :Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu akut yaygın ekzantematöz püstüloz (bkz.Bölüm 4.4), eksfolyalif dermatit eksfoliyatif deri hastalıkları, anjioödem, alopesi
Bilinmiyor : Eozinofili ve sistemik semptomlar ile gözlenen ilaç reaksiyonu (DRESS)

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın olmayan :Yorgunluk, halsizlik, asteni, ateş

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxYnUyRG83ak1UZ1AxQ3NRZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 olan çoğu *Candida* (*C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*) türüne karşı antifungal aktivite gösterir. *C. krusei* ve *C. auris* flukonazole direnç gösterirken *C. glabrata* azaltılmış bir duyarlılık aralığına sahiptir. Flukonazolün *C. guilliermondii* için MIK ve epidemiyolojik sınır değeri (Cut off -ECOFF), *C. albicans* için olana göre daha yüksektir.

Ayrıca flukonazol *Cryptococcus neoformans*'a ve *Cryptococcus gattii*'e karşı ve hatta *Blastomyces 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 bir dizi direnç mekanizması geliştirmektedir. Bir veya daha fazla direnç mekanizması geliştiren fungal suşların flukonazole karşı yüksek MİK gösterdikleri bilinmektedir. Bu durum, *in vivo* ve klinik etkililiği olumsuz etkilemektedir.

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

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

Kırılma noktaları (EUCAST'a göre)
Farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) verilerine, in vitro duyarlılığa ve klinik cevaba dayanarak, EUCAST-AFST (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi-Antifungal Duyarlılık Testi Alt Komitesi), Candida türleri için flukonazol kırılma noktalarını belirlemiştir (EUCAST belgesi Fluconazole gerekçesi) (2020)-versiyon 3; Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi, Antifungal Ajanlar, MİK'lerin yorumlanması için kırılma noktaları tabloları, versiyon 10.0, 04.02.2020'den itibaren geçerlidir). Bunlar, esas olarak PK/PD verilerine dayanarak belirlenen ve spesifik türlerin MİK dağılımlarından bağımsız olan türle ilgili olmayan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: [illegible]

kırılma noktalarına ve insan enfeksiyonuyla en sık ilişkili türler için türle ilgili kırılma noktalarına bölünmüşlerdir. Bu kırılma noktaları aşağıdaki tabloda verilmiştir:

Antifungal	Türe bağlı kırılma noktaları (S≤/R>) mg/L						Türden bağımsız kırılma noktaları [A] S≤/R> mg/L
	Candida albicans	*Candida dublinie nsis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilo sis*	*Candida tropicalis*	
Flukonazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Duyarlılık, R = Direnç
A = Türden bağımsız kırılma noktaları PK/PD verilerine dayanarak belirlenmiş olup belirli türlerin MİK dağılımından bağımsızdır. Bunlar sadece belli bir kırılma noktaları olmayan organizmalar için kullanılır.
-- = Duyarlılık testi tür ilaç ile tedavi için zayıf bir hedef ise önerilmez.
* = C. glabrata'nın tamamı I kategorisindedir. C. glabrata'ya karşı MİK'ler, 16 mg/L'nin üzerinde olduğunda dirençli olarak yorumlanmalıdır. Duyarlı kategori (≤0,001 mg/L), "I" suşlarının "S" suşları olarak yanlış sınıflandırılmasını önlemek içindir. I - Duyarlı, artan maruziyet: Bir mikroorganizma, doz rejimi ayarlanarak veya enfeksiyon bölgesindeki konsantrasyonu ile ajana maruziyet arttığından, terapötik başarı olasılığı yüksek olduğunda Duyarlı, artan maruziyet olarak sınıflandırılır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Flukonazolün oral veya intravenöz uygulamalarının farmakokinetik özellikleri birbirine benzemektedir.

Emilim:
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.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 17W56Z1AxYnUyRG83ak1UZ1AxQ3NRZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Flukonazol, stratum corneum, epidermis- dermis ve ter bezlerinde, serum konsantrasyonlarının üzerinde, yüksek deri konsantrasyonlarına ulaşır. Flukonazol, stratum corneum'da birikir. Günde bir kez 50 mg' lık dozla, 12 gün sonra flukonazol konsantrasyonu 73 mikrogram/g, olmuştur ve tedavinin kesilmesinden 7 gün sonra konsantrasyon hala 5,8 mikrogram/g'dır. Haftada bir kez 150 mg' lık dozla, flukonazolun stratum corneum'daki konsantrasyonu 7. günde 23,4 mikrogram/g olmuştur ve 2. dozdan 7 gün sonra hala 7,1 mikrogram/g'dır.

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

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

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

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Mevcut değil.

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

Laktasyon döneminde farmakokinetik:
Dönemsel ya da düzenli olarak emziren 10 kadında yapılan bir farmakokinetik çalışmada, 150 mg flukonazol 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-doz çalışması, 2 tane çoklu-doz çalışması ve prematüre yenidoğanlarda yapılan 1 çalışmadan oluşan 5 çalışmada yer alan 1 ile 3 ay arası 113 pediyatri hastasının farmakokinetik verileri değerlendirilmiştir. Bir çalışmadan elde edilen veriler çalışma boyunca formülasyon değişikliğinden

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: DZW56ZJAsYuJyR583dqUZA== Belge Takip Adresi: https://www.titck.gov.tr/belgedogrulama

yapılan değişiklikler nedeniyle yorumlanamamıştır. İnsani amaçlı ilaca erken erişim programı çalışmasından ilave veriler elde edilmiştir.

9 aylık ile 15 yaş arası çocuklara 2-8 mg/kg flukonazol uygulanmasının ardından 1 mg/kg doz birim başına 38 mcg.saat/mL civarında bir EAA değeri saptanmıştır. Ortalama flukonazol plazma eliminasyon yarı ömrü 15 ila 18 saat arasında değişmiştir, dağılım hacmi çoklu doz sonrasında yaklaşık 880 mL/kg bulunmuştur. Tek doz sonrasında yaklaşık 24 saatlik daha yüksek bir 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 (9-36 saat arası), ortalama doğum kilosu 0,9 kg'dır (0,75-1,10 kg arası). 7 hasta protokolü tamamlamıştır; her 72 saatte bir 6 mg/kg intravenöz flukonazol infüzyonu maksimum beş gün süreyle yapılmıştır. Ortalama yarı ömür (saat) 1.günde 74 (44-185 arası) olup, zamanla azalarak 7. günde ortalama 53 (30-131 arası) ve 13.günde 47 (27-68 arası) saate düşmüştür. EAA (mcg.saat/mL) 1.günde 271 (173-385 arası) olup, 7. günde artarak ortalama 490 (292-734 arası) olmuş ve 13.günde azalarak ortalama 360 (167-566 arası) olmuştur. Dağılım hacmi (mL/kg) 1.günde 1.183 (1.070-1.470 arası) olup zamanla artarak 7.günde ortalama 1.184 (510-2.130 arası) ve 13.günde ortalama 1.328 (1.040-1.680 arası) olmuştur.

Yaşlılarda Farmakokinetik:

22 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 klirensi (74 ml/dak), idrarda bulunan değişmemiş ilaç yüzdesi (0-24 saat, %22) ve tahmin edilen flukonazol renal klirensi değerleri (0,124 ml/dak/kg) genel olarak genç gönüllülere oranla daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle yaşlılardaki flukonazol atılımındaki değişiklik, bu gruptaki düşük renal fonksiyon özellikleri ile ilişkilidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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 sıçanlerin kemik iliği hücreleri) ve *in vitro* (1000

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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
Sodyum klorür (parenteral kalite)
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
Yoktur.

6.3. Raf Ömrü
60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
30°C ve altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
FLUCAN 100 mg IV infüzyon solüsyonu; 2 mg/ml flukonazol içeren 50 ml'lik metal (alüminyum) kapaklı kırmızı klorobütil tapası olan, USP Class I Tip renksiz cam şişelerde bulunur.

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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible]xYnUyRG83ak1UZ1AxQ3NRZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

8. RUHSAT NUMARASI

105/40

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.01.1999
Ruhsat yenileme tarihi: 16.10.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxYnUyRG83ak1UZ1AxQ3NRZmxX Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys