

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GYNOFLAZOL 150 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Flukonazol 150 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz (inek sütü kaynaklı) 146,15 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Opak koyu mavi-beyaz 1 numara kapsül içinde homojen beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Tinea pedis, tinea corporis, tinea kruris, tinea versicolor, deri ve mukozaların kandida enfeksiyonları dahil olmak üzere dermatomikozlar ve onikomikozlarda endikedir.

Vajinal kandidiyazis

Lokal tedavinin uygun olmadığı durumlarda akut veya tekrarlayan vajinal kandidiyazisde ve tekrarlayan vajinal kandidiyazisin (yılda 4 kez ya da daha fazla) insidansının azaltılmasında profilaktik olarak endikedir.

Semptomatik genital kandidiyazis ile başvuran hastanın eşinin/partnerinin tedavisi de değerlendirilmelidir.

Kültür ve diğer laboratuvar çalışmalarının sonuçları beklenmeden önce tedavi başlatılabilir. Bu sonuçların varlığında, tedavi gerektiği şekilde düzenlenmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde kullanımı

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde:

Endikasyonlar		Pozoloji	Tedavinin süresi
Genital kandidiyazis	Vajinal kandidiyazis	150 mg	Tek doz

	- Tekrarlayan vajinal kandidiyazis tedavisi ve profilaksisinde	1., 4., 7. günlerde toplam 3 doz alınmasını takiben haftada bir kez tek doz 150 mg kullanılabilir.	6 ay
Dermatomikozlar	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> enfeksiyonları	Haftada bir kez 150 mg	2 ila 4 haftadır. <i>Tinea pedis</i> 6 haftaya varan tedavi gerektirebilir.
	- <i>tinea versicolor</i>	Haftada bir kez 300 mg Kimi hastalarda üçüncü hafta 300 mg flukonazol gerekirken kimi hastalarda tek doz 300-400 mg yeterli olabilmektedir.	1-3 hafta
		Günde 50 mg	2 ila 4 hafta boyunca
	- <i>tinea unguium</i> (onikomikoz)	Haftada 150 mg	Tedavi, enfekte olmamış tırnağın uzayıp enfekte tırnağın yerini almasına kadar devam ettirilmelidir. Normal olarak el tırnaklarının tekrar çıkması için 3-6 ay, ayak tırnakları için 6-12 aylık bir süre gerekmektedir. Bununla birlikte tırnağın uzama süresi kişiye ve yaşa bağlı olarak değişebilmektedir. Uzun süreli kronik enfeksiyonların başarılı bir şekilde tedavisinin ardından, bazen tırnakta şekil bozuklukları kalabilir.

Uygulama şekli:

GYNOFLAZOL kapsül ağızdan alınır.

Kapsüller bütün olarak yutulmalıdır ve yiyeceklerden bağımsız olarak alınabilir

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Kreatinin Klirensi (ml/dak)	Önerilen doz yüzdesi
>50	%100
≤50 (diyalize girmeyen)	%50
Düzenli diyalize giren hastalar	Her diyaliz seansı sonrası %100

Düzenli diyalize giren hastalar her diyalizin 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:

16 yaşından küçük çocuklarda flukonazolün, doktor gözetimi haricinde kullanımı önerilmemektedir.

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 veya benzer azol bileşiklerine hassas olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.
- Multipl doz etkileşim çalışmaları sonuçlarına göre günde 400 mg veya daha yüksek miktarlarda multipl doz flukonazol alan hastalarda flukonazol ile beraber kullanılan terfenadin kontrendikedir.
- QT aralığını uzattığı bilinen ve CYP3 A4 enzimi aracılığıyla metabolize edilen sisaprid, astemizol, eritromisin, pimozid ve kinidin gibi diğer ilaçların birlikte uygulanması, flukonazol alan hastalarda kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tinea kapitis

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

Kriptokokkozis

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

Derin endemik mikozlar

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

Renal sistem

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

Adrenal yetmezlik

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

Hepatobilyer sistem

GYNOFLAZOL, karaciğer disfonksiyonu olan hastalara dikkatli biçimde uygulanmalıdır.

Özellikle altta yatan ciddi tıbbi durumları olan hastalarda GYNOFLAZOL kullanımını 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 hepatotoksitesi, genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlü olmuştur.

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

Ciddi hepatik etkilere karşı (ciddi asteni, anoreksi, sürekli bulantı, kusma, sarılık) hastalar bilgilendirilmelidir. Flukonazole bağlı olabilecek karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik bulgu ya da semptomlar gelişirse flukonazol hemen kesilmeli ve bir doktora danışılmalıdır.

Kardiyovasküler sistem

Flukonazol dahil bazı azoller, elektrokardiyografide QT aralığının uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Flukonazol, rektifiye edici potasyum kanalının akımını (I_{Kr}) önleme yoluyla QT aralığının uzamasına sebep olur. Diğer tıbbi ürünlerin (amiodaron gibi) neden olduğu QT aralığının uzaması, sitokrom P450 (CYP) 3A4'ün inhibisyonu yoluyla arttırılabilir. Pazarlama sonrası gözlem sırasında, GYNOFLAZOL alan hastalarda çok nadir olarak QT aralığının uzaması ve *torsades de pointes* vakaları görülmüştür. Bunlar yapısal kalp hastalığı, elektrolit bozuklukları ve birlikte ilaç kullanımı gibi duruma katkısı olabilecek risk faktörleri taşıyan ciddi hastalıkları olan vakalardır. Hipokalemisi ve ileri derecede kardiyak yetmezliği olan hastalar hayatı tehdit edici ventriküler aritmi ve *torsades de pointes* geçirme konusunda yüksek risk altındadır.

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

QT aralığını uzattığı bilinen ve sitokrom P450 CYP3A4 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 CYP 3A4 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 StevensJohnson sendromu gibi döküntülü deri reaksiyonları gelişmiştir. AIDS hastalarında pek çok ilaca karşı şiddetli deri reaksiyonları gösterme eğilimi daha yüksektir. Yüzeysel fungal enfeksiyon için tedavi edilen bir hastada flukonazole bağlı olabileceği düşünülen bir deri döküntüsü görülürse, bu ajanla tedavi kesilmelidir. İnvaziv/sistemik fungal enfeksiyonu olan hastalarda deri döküntüsü olursa, bunlar yakından takip edilmeli ve büllöz lezyonlar veya eritema multiforme gelişecek olursa flukonazol kesilmelidir.

Hipersensitivite

Ender vakalarda, diğer azollerde görüldüğü gibi anafaksi bildirilmiştir. (bkz Bölüm 4.3)

Sitokrom P450

Flukonazol, potent CYP2C9 inhibitörü ve orta CYP3A4 inhibitörüdür. Flukonazol ayrıca CYP2C19 inhibitörüdür. Flukonazole ve CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19 aracılığıyla metabolize edilen dar terapötik penceresi olan ilaçlarla eşzamanlı 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).

GYNOFLAZOL laktoz içerdiğinden dolayı, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki diğer tıbbi ürünler ile kullanımı kontrendikedir:

Sisaprid:

Flukonazol ile birlikte sisaprid uygulanan hastalarda *torsades de pointes* de dahil olmak üzere bazı kardiyak olaylar bildirilmiştir. Kontrollü bir çalışmada, günde bir kez 200 mg flukonazol ve günde dört kez 20 mg sisapridin birlikte uygulanmasının, sisaprid plazma düzeylerinde artışa ve QT aralığının uzamasına neden olduğu gösterilmiştir. Flukonazol ve sisapridinin birlikte kullanımı 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 200 mg flukonazol kullanılan bir çalışmada QTc aralığında uzama gözlenmemiştir. Günde 400 mg ve 800 mg flukonazol ile yapılan bir başka çalışmada, günlük 400 mg veya daha fazla dozlarda flukonazol, beraber uygulanan terfenadinin plazma seviyelerini önemli ölçüde yükseltmiştir. Terfenadin ile beraber 400 mg veya daha fazla dozlarda flukonazol kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Günde 400 mg'dan az flukonazol dozları ile beraber terfenadin kullanılan hastalar ise dikkatlice izlenmelidir.

Astemizol:

Flukonazolün astemizolle eşzamanlı uygulaması, astemizol klirensini azaltabilir. Astemizolün plazma konsantrasyonlarında ortaya çıkan artış, QT uzamasına ve nadiren *torsades de pointes* oluşumuna neden olabilir. Flukonazol ve astemizolün birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pimozid:

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

Kinidin:

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

Eritromisin:

Flukonazol ile eritromisinin eşzamanlı kullanımı, kardiyotoksisite (uzamış QT aralığı, *torsades de pointes*) ve sonuç olarak ani kalp ölümü riskini artırma potansiyeline sahiptir. Flukonazolün eritromisin ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Aşağıdaki diğer tıbbi ürünler ile kullanımı tavsiye edilmez:

Halofantrin:

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

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 flukonazolda (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-ömüründe %20 azalmaya yol açmıştır. Birlikte rifampisin verilen hastalarda flukonazol dozunun artırılması düşünülmelidir.

Etkileşim çalışmaları, flukonazol ile birlikte alınan gıdaların simetidin, antiasitlerin veya kemik iliği naklini takiben yapılan tüm vücut ışınlamasının, 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 potansiyel inhibitörü ve CYP3A4'ün orta düzeyde inhibitörüdür. Aşağıda açıklanan gözlenmiş/belgelenmiş etkileşimlere ek olarak, flukonazol ile birlikte uygulanan ve CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer bileşiklerin plazma konsantrasyonunda artış riski mevcuttur. Bu nedenle, bu kombinasyonları kullanırken dikkatli olunmalı ve hastalar dikkatlice izlenmelidir. Flukonazolün enzimi inhibe etme etkisi, flukonazolün uzun yarı ömrü nedeniyle flukonazol tedavisinin kesilmesinden sonra 4-5 gün devam eder (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Alfentanil:

Flukonazol (400 mg) ve intravenöz alfentanilin (20 µg/kg) sağlıklı gönüllülerde birlikte kullanıldığı bir çalışmada, alfentanilin EAA₁₀'sı 2 kat artmıştır. Olası etki mekanizması, flukonazolün CYP3A4'ü inhibe etmesidir. Alfentanilin dozunun ayarlanması gerekebilir.

Amitriptilin, nortriptilin:

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

Amfoterisin B:

Flukonazol ile amfoterisin B'nin enfekte, normal ve bağışıklığı zayıflatılmış farelerde eşzamanlı uygulaması, şu sonuçları göstermiştir: Sistemik *C. albicans* enfeksiyonunda küçük aditif 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):

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 gerekiyorsa, 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 ayarlanması 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.

Selekoksisib:

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

Siklofosfamid:

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

Fentanil:

Olası fentanil flukonazol etkileşimiyle ilgili bir ölüm vakası rapor edilmiştir. Buna ek olarak, on iki sağlıklı gönüllüden oluşan randomize, çapraz bir çalışmada, flukonazolün, fentanil eliminasyonunu anlamlı düzeyde geciktirdiği ortaya konmuştur. Fentanil konsantrasyonundaki artış, solunum depresyonuna neden olabilir. Fentanil için doz ayarlanması gerekebilir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:

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

İmmünoşüpresörler (sikloşporin, everolimus, sirolimus, takrolimus gibi):

Sikloşporin:

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

Everolimus:

In vivo ve *in vitro* olarak çalışılmamıştır ancak flukonazol CYP 3A4 inhibisyonuyla everolimusun serum konsantrasyonlarını artırabilir.

Sirolimus:

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

Takrolimus:

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

Losartan:

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

Metadon:

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

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):

Flurbiprofenin 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 NSAİİ'lerin (örn. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak) sistemik maruziyetini artırma potansiyeline sahiptir. NSAİİ'lerin advers olaylar ve toksisite açasından 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 olduğu bildirilmiştir. Flukonazol ile rifabutinin beraber uygulandığı hastalarda uveit raporları mevcuttur. Kombinasyon tedavilerinde rifabutin toksisitesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Sakinavir:

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

Sülfonilüreler:

Flukanazolün 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 sülfonilüre 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.

Vinka alkaloidleri:

Araştırılmadığı halde, flukonazol, vinka alkaloidlerinin (örn. vinkristin ve vinblastin) plazma düzeylerini artırabilir ve muhtemelen CYP3A4 üzerindeki inhibe edici etki nedeniyle nörotoksositeye 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, psödötümör serebri biçiminde gelişmiştir; bu etkiler, flukonazol tedavisi kesildikten sonra kaybolmuştur. Bu kombinasyon kullanılabilir, ancak MSS ile ilgili istenmeyen etkilerin insidansı dikkate alınmalıdır.

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

Vorikonazol (1 gün 12 saatte bir 400 mg, sonrasında 2,5 gün 12 saatte bir 200 mg) ile flukonazolün (1 gün 400 mg, sonrasında 4 gün 24 saatte bir 200 mg) oral olarak birlikte uygulandığı 8 sağlıklı erkek bireyde, vorikonazolün C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %57 (%90 CI: %20, %107) ve %79 (%90 CI: %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. Benzer şekilde zidovudinin yarı ömrü, flukonazol ile kombinasyon tedavisinin ardından yaklaşık %128 oranında uzamıştır. Bu kombinasyonu alan hastalar zidovudine bağlı advers reaksiyonların oluşma riskine karşı takip edilmelidir. Zidovudin dozunun azaltılması düşünülebilir.

Azitromisin:

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

Oral kontraseptifler:

Kombine oral kontraseptiflerle birlikte, çoklu dozlarda flukonazol kullanılarak, iki kinetik çalışma gerçekleştirilmiştir. Günde 200 mg flukonazol ile etinil östradiol ve levonorgestrel eğri altında kalan alanı (EAA) sırayla %40 ve %24 artarken 50 mg flukonazol çalışmasında her iki hormon seviyesinde belirgin değişim olmamıştır. Bu nedenle, bu dozlarda, çoklu doz flukonazol kullanımının, kombine oral kontraseptiflerin etkinliği üzerine bir etkisi olması beklenmemektedir.

Ivakaftor:

Kistik fibroz transmembran kondüktör regülatör potansiyatörü olan ivakaftor ile birlikte kullanımı ivakaftora maruz kalmayı 3 kat hidroksimetil-ivakaftor (M1) maruziyetini de 1,9 kat arttırmıştır. Flukonazol ve eritromisin gibi orta dereceli CYP3A inhibitörleri ile birlikte kullanılacağı zaman günlük ivakaftor dozunun 150 mg'a düşürülmesi önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Pediyatrik popülasyon:**

GYNOFLAZOL'ün çocuklarda ve adolesanlarda yapılmış çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. Çocuklar ve adolesanlarda kullanılmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C

Vajinal kandidiyazis endikasyonunda tek doz 150 mg kapsül kullanımı için

Gebelik kategorisi: D

Diğer tüm endikasyonlar için

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır. (Bakınız bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Gebelik dönemi

Flukonazolün, ilk trimesterde 400-800 mg/gün dozda uzun süreli kullanımı konjenital anomali riskini arttırabilir. Tek doz, düşük doz vajinal kandidiyazis enfeksiyonu tedavisi ile bu risk gösterilmemiştir.

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

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

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.

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, plazmadan daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. Tek doz 200 mg ya da daha az flukonazol kullanımı sonrası emzirme sürdürülebilir. Ancak, daha yüksek dozlarda ya da tekrarlı kullanımdan sonra emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Flukonazol erkek ve dişi sıçanların doğurganlığını etkilememiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GYNOFLAZOL'ün 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 ve bu semptomları kendilerinde görmeleri durumunda araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Flukonazol, genellikle iyi tolere edilir

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

Bazı hastalarda, özellikle AIDS ve kanser gibi ciddi primer hastalığı olanlarda, gerek flukonazol gerekse karşılaştırma ilaçları ile tedavi sırasında renal ve hematolojik fonksiyon testlerinde değişimler ve hepatik anormallikler (bkz.bölüm 4.4 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 ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ve $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ve $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (mevcut olan verilere göre sıklık tahmini yapılamayan) şeklindedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan : Anemi
Seyrek : Agranulositoz, lökopeni, nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan : İştah azalması
Seyrek : Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipokalemi

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan : Uykusuzluk, uykululuk hali

Sinir sistemi hastalıkları:

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan : Vertigo

Kardiyak hastalıklar:

Seyrek : QT uzaması, Torsade 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 alkalın fosfatazda artış (bakınız bölüm 4.4)
Yaygın olmayan : Kolestaz, sarılık, bilirubinde artış (bakınız bölüm 4.4)
Seyrek : Nadiren ölümlerle sonuçlanan hepatik toksisite, hepatik yetmezlik, hepatit, hepatosellüler nekroz, hepatosellüler hasar (bakınız bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın	: Döküntü
Yaygın olmayan	: Prurit, ürtiker, terlemede artış, ilaç erüpsiyonu (Fiks ilaç erüpsiyonu dahil olacak şekilde) (bakınız bölüm 4.4)
Seyrek	: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu akut yaygın ekzantematöz püstüloz, eksfoliyatif deri hastalıkları, yüzde ödem, saç dökülmesi

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan	: Miyalji
----------------	-----------

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan	: Yorgunluk, keyifsizlik, asteni, ateş
----------------	--

Pediyatrik hastalar

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antimikotikler, triazol türevleri, antifungal ilaçlar
ATC Kodu: J02AC01

Etki mekanizması

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

enzim sistemlerinden ziyade fungal sitokrom P450 enzimlerine karşı daha seçici olduğu gösterilmiştir.

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

In vitro duyarlılık

In vitro ortamda flukonazol klinik olarak yaygın çoğu *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) türüne karşı antifungal aktivite gösterir. *C. krusei* flukonazole direnç gösterirken *C. glabrata* geniş bir duyarlılık aralığına sahiptir.

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

Farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) ilişki

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

Direnç mekanizması

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

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

Kırılma noktaları (EUCAST'a göre)

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

Antifungal	Türe bağlı kırılma noktaları (S</R>)	Türden bağımsız kırılma noktaları ^A S</R>
------------	--------------------------------------	---

	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Duyarlılık, R = Direnç

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

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

IE = Türün ilaç ile tedavi için uygun bir hedef olduğuna dair kanıtlar yetersizdir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

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

Dağılım:

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

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

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

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

Biyotransformasyon:

Flukonazol çok az metabolize olur. Radyoaktif dozun sadece %11'i değişmiş şekilde idrar ile atılmıştır. Flukonazol CYP2C9 ve CYP3A4 izoenzimlerinin (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.

Çocuklarda farmakokinetik :

Çocuklarda aşağıdaki farmakokinetik veriler bildirilmiştir;

Çalışılan Yaş Grubu	Doz (mg/kg)	Yarı ömür (saat)	EAA (mcg.saate/ml)
11 gün – 11 ay	Tek doz-IV 3mg/kg	23	110,1
9 ay- 13 yaş	Tek doz-Oral 2mg/kg	25	94,7
9 ay- 13 yaş	Tek doz-Oral 8mg/kg	19,5	362,5
5 yaş – 15 yaş	Çok doz-IV 2mg/kg	17,4*	67,4*
5 yaş – 15 yaş	Çok doz -IV 4mg/kg	15,2*	139,1*
5 yaş – 15 yaş	Çok doz -IV 8mg/kg	17,6*	196,7*
Ortalama 7 yaş	Çok doz-Oral 3mg/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 yenidoğanlar yoğun bakım ünitesindeyken, her üç günde bir, maksimum beş

gün süreyle verilmiştir. Ortalama yarı ömür 1.gün 74 saat (44-185 aralığında) olup, zamanla azalarak 7.günde ortalama 53 saate (30-131 aralığında) ve 13.günde 47 saate (27-68 aralığında) düşmüştür.

EAA 1.gün 271 mcg.saat/ml olup (173-385 aralığında), 7.günde artarak ortalama 490 mcg.saat/ml olmuştur (292-734 aralığında) ve 13.günde azalarak ortalama 360 mcg.saat/ml (167-566 aralığında) olmuştur.

Dağılım hacmi 1.gün 1183 ml/kg (1070-1470 aralığında) olup, zamanla artarak 7.gün ortalama 1184 ml/kg (510-2130 aralığında) ve 13.günde 1328 ml/kg (1040-1680 aralığında) 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 $76,4 \pm 20,3$ 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

Karsinojenez

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

Mutajenez

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

Üreme toksisitesi

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

5 veya 10 mg/kg'de hiçbir fetal etki görülmemiştir; fetal anatomik varyantlarda (normalden fazla sayıda kaburga, renal pelviste dilasyon) artışlar ve kemikleşmede gecikmeler, 25, 50 mg/kg ve üzeri dozlarda gözlenmiştir. Sıçanlarda embriyo letalite 80 mg/kg (önerilen insan dozunun yaklaşık 20-60 katı) ila 320 mg/kg arasında değişen dozlarda artmıştır; fetal anormallikler arasında dalgalı kaburgalar, yarı damak ve anormal kranyofasiyal kemikleşme yer almıştır.

20 mg/kg oral yoldan flukonazol uygulanması sonucu doğum başlangıcı kısa bir süre gecikmiştir ve 20 mg/kg ve 40 mg/kg intravenöz dozlarda birkaç vakada distosi ve doğum süresinde uzama görülmüştür. Doğumdaki bozukluklar bu doz seviyelerinde ölü doğmuş yavruların sayısındaki artış ile ve doğum sonrası sağkalımdaki azalma ile kendini göstermiştir. Doğumdaki bu etkiler yüksek dozdaki flukonazol ile oluşturulan östrojen düşürücü özelliğe spesifik türler ile uyumludur. Buna benzer bir hormon değişikliği flukonazol uygulanan kadınlarda gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (inek sütü kaynaklı)
Mısır nişastası
Koloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Sodyum lauril sülfat
Eritrosin
İndigotin
Siyah demir oksit
Titanyum dioksit

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 1 kapsül içeren Al/PVC blister ambalajlar, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

HÜSNÜ ARSAN İLAÇLARI A.Ş
80670 Maslak-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

175/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.10.1995

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ