

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Zenafluk[®] 50 mg kapsule

Zenafluk[®] 100 mg kapsule

Zenafluk[®] 150 mg kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 50 mg, 100 mg odnosno 150 mg flukonazola.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Zenafluk 50 mg kapsule , tijelo kapsule je bijele boje, kapica svijetlozelene boje , sa utisnutim FLUCO 50, crne boje.

Zenafluk 100 mg kapsule, tijelo kapsule je bijele boje , kapica plave boje, sa utisnutim FLUCO 100, crne boje

Zenafluk 150 mg kapsule , tijelo kapsule je plave boje, kapica plave boje , utisnutim FLUCO 150 , crne boje

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje se može započeti prije poznatih rezultata kultura i drugih laboratorijskih testova. Međutim, kada su ti rezultati dostupni, antimikrobno liječenje treba prilagoditi prema njima.

Zenafluk kapsule su indicirane za liječenje sljedećih stanja:

1. Genitalna kandidoza. Vaginalna kandidoza, akutna ili povratna. Kandidni balanitis. Valja razmotriti liječenje partnera sa simptomatskom genitalnom kandidozom.
2. Kandidoze sluznica, uključujući orofaringealne, ezofaringealne, neinvazivne bronhopulmonarne infekcije, kandiduriju, mukokutanu i kroničnu oralnu atrofičnu kandidozu (upala usta kod umjetnog zubala). Mogu se liječiti i bolesnici s poremećenom funkcijom imunog sistema.
3. Dermatomikoze uključujući tineu pedis, tineu corporis, tineu cruris, tineu versicolor i kožne infekcije kandidom. Zenafluk nije indiciran za liječenje infekcija nokti i tineu capitis.

4. Sistemske kandidoze uključujući kandidemiju, diseminiranu kandidozu i druge oblike invazivnih kandidalnih infekcija. One uključuju infekcije peritoneuma, endokardija i plućnog i urinarnog trakta. Mogu se liječiti kandidalne infekcije kod bolesnika s malignom bolešću, u jedinicama intenzivne njege i kod bolesnika koji primaju citotoksične ili imunosupresivne lijekove.

5. Kriptokokoza, uključujući kriptokokalni meningitis i infekcije drugih područja (npr. pluća, kože). Mogu se liječiti i bolesnici s AIDS-om, transplantiranim organima ili drugih uzrocima imunosupresije. Zenafluk se može koristiti kao terapija održavanja za sprječavanje recidiva kriptokokalne bolesti kod bolesnika s AIDS-om.

6. Za sprječavanje gljivičnih infekcija u bolesnika s poremećenom funkcijom imunog sistema za koje se smatra da postoji rizik kao posljedica neutropenije nakon citotoksične kemoterapije ili radioterapije, uključujući bolesnike s transplantiranom koštanom srži.

Korištenje kod djece:

Ne upotrebljavati kod djece u liječenju tinea capitis.

4.2. Doziranje i način primjene

Kapsule treba progutati cijele.

Dnevna doza flukonazola ovisi o prirodi i težini fungalne infekcije. U većini slučajeva vaginalna kandidoza reagira na liječenje jednokratnom dozom lijeka. U slučaju infekcije koje zahtijevaju višekratne doze, liječenje treba provoditi sve dok klinički pokazatelji ili laboratorijski testovi ne pokažu odsutnost infekcije. Neodgovarajuće trajanje liječenja može dovesti do recidiva aktivne infekcije. Bolesnici s AIDS-om i kriptokoknim meningitisom obično zahtijevaju terapiju održavanja kako bi se spriječio recidiv.

Odrasli

1. Vaginalna kandidoza i kandidni balanitis: 150 mg u jednokratnoj oralnoj dozi.

2. Kandidoze sluznica

Kandidoza ždrijela: uobičajena doza iznosi 50 mg jedanput dnevno tokom 7-14 dana. Liječenje obično ne treba trajati duže od 14 dana osim kod teško imunokompromitiranih bolesnika.

U slučaju atrofičnih kandidoza usne šupljine povezanih s umjetnim zubalom: 50 mg jedanput na dan kroz 14 dana, uz istodobnu provedbu lokalnih antiseptičkih mjera na samom zubalu.

Za ostale infekcije sluznice (osim vaginalne kandidoze) primjerice ezofagitis, neinvazivne infekcije bronha i pluća, kandidurija, mukokutanu kandidozu: uobičajena dnevna doza iznosi 50 mg na dan tokom 14-30 dana.

Kod izuzetno teških infekcija sluznice doza se može povećati na 100 mg dnevno.

3. Kožne infekcije, uključujući tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor i kožne infekcije kandidom: preporučena doza iznosi 50 mg jedanput na dan. Uobičajeno trajanje liječenja je 2 do 4 tjedna, ali tinea pedis može zahtijevati liječenje do 6 tjedana. Liječenje ne bi smjelo trajati duže od 6 tjedana.

4. Za kandidemiju, diseminiranu kandidozu te druge invazivne infekcije s kandidom: uobičajena doza iznosi 400 mg prvog dana, nakon toga 200 mg jedanput dnevno. Ovisno o kliničkom odgovoru, doza se može povećati do 400 mg jedanput dnevno. Trajanje liječenja ovisit će o kliničkom odgovoru.

5a. Za kriptokokne infekcije i kriptokokni meningitis uobičajena doza iznosi 400 mg prvog dana, nakon toga 200-400 mg jedanput dnevno. Trajanje liječenja kod kriptokokalnih infekcija ovisit će o kliničkom i mikološkom odgovoru, ali je obično najmanje 6-8 tjedana kod kriptokoknog meningitisa.

5b. Za prevenciju recidiva kriptokokalnog meningitisa kod bolesnika s AIDS-om, flukonazol se može davati neograničeno dugo u dnevnoj dozi od 100 – 200 mg nakon što bolesnik završi cjelokupnu primarnu terapiju.

6. Preporučena doza flukonazola za prevenciju kandidoze kod imunokompromitiranih bolesnika za koje se smatra da su rizični zbog neutropenije nakon provedene citotoksične kemoterapije ili radioterapije, iznosi 50 do 400 mg jedanput na dan ovisno o riziku od razvoja infekcije u pojedinih bolesnika. U bolesnika s visokim rizikom od Sistemske infekcije npr. u bolesnika sa sumnjom na duboku ili dugotrajnu neutropeniju (tokom transplantacije koštane srži), preporučena dnevna doza iznosi 400 mg jedanput na dan. Prevenciju valja otpočeti nekoliko dana prije predviđenog nastupa neutropenije i nastaviti tokom 7 dana nakon što broj neutrofila poraste iznad 1000 stanica/mm³.

Upotreba u djece

Fluconazol se ne bi trebao koristiti u djece i adolescenata mlađih od 16 godina jer učinkovitost i sigurnost nisu dovoljno ispitani. Ukoliko se flukonazol primjenjuje kod djece maksimalna doza od 400 mg dnevno, ne bi trebala biti prekoračena.

Upotreba u starijih osoba

U starijih osoba treba primjenjivati uobičajenu dozu ako nema dokaza o oštećenju bubrega. Kod bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ispod 50 ml/min), režim doziranja valja prilagoditi.

Upotreba u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom

Flukonazol se izlučuje uglavnom nepromijenjen mokraćom. U liječenju višekratnim dozama flukonazola u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom treba primijeniti uobičajenu početnu dozu (ovisno o indikaciji) prvoga dana, a nakon toga dnevnu dozu treba odrediti prema sljedećoj tablici:

Klirens kreatinina (ml/min)	Postotak preporučene doze
>50	100%
<50 (bez dijalize)	50%
Redovita dijaliza	100% nakon svake dijalize

Zenafluk kapsule se ne mogu primijeniti za sva doziranja opisana u gornjoj tablici. Za ta doziranja, treba primijeniti neki drugi proizvod koji sadrži flukonazol.

Upotreba u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

Fluconazol treba koristiti s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidi dio 4.4, Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi).

4.3. Kontraindikacije

Zenafluk se ne smije primjenjivati kod bolesnika s poznatom preosjetljivošću na flukonazol ili srodne azolne spojeve ili bilo koju pomoćnu tvar.

Istovremena primjena terfenadina je kontraindicirana u bolesnika koji primaju flukonazol od 400 mg dnevno podijeljen u više doza ili na temelju rezultata više-doznih interakcijskih studija.

Istovremena primjena drugih lijekova koji produljuju QT interval, a koje su metaboliziraju putem enzim CYP3A4, kao što su cisaprid, astemizol, pimozide i kinidin su kontraindicirani u bolesnika koji primaju flukonazol (vidi dio: Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi i Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Fluconazol treba koristiti s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidi dio 4.4, Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi).

Fluconazol je povezana s rijetkim slučajevima ozbiljnih jetrenih toksičnosti, uključujući i smrtne slučajeve, prvenstveno u bolesnika s teškom primarnom bolesti.

U slučajevima hepatotoksičnosti nije opažena očigledna izravna veza s ukupnom dnevnom dozom flukonazola, trajanjem liječenja, spolom ili dobi bolesnika. Hepatotoksičnost uzrokovana flukonazolom obično je reverzibilna nakon prekida liječenja.

Budući da se uzročna povezanost s flukonazolom ne može isključiti, bolesnike u kojih se promijene rezultati testova jetrene funkcije tokom liječenja flukonazolom treba pratiti zbog opasnosti od mogućeg ozbiljnog oštećenja jetre. Primjenu flukonazola treba prekinuti ukoliko se pojave klinički znaci ili simptomi koji ukazuju na jetrenu bolest, a koji bi se mogli pripisati flukonazolu.

Tokom liječenja flukonazolom kod bolesnika su se rijetko razvijale ekfolijativne kožne reakcije, kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Bolesnici s AIDS-om su skloniji razvoju ozbiljnih kožnih reakcija na mnoge lijekove. Ako se pojavi osip kod bolesnika liječenog zbog površinske gljivične infekcije za koji se smatra da se može pripisati flukonazolu, treba prekinuti daljnje liječenje ovim lijekom. Ako se osip razvije kod bolesnika s invazivnim/sistemnim gljivičnim infekcijama, bolesnike treba pažljivo pratiti i prekinuti primjenu flukonazola ako se razviju bulozne lezije ili eritema multiforme.

Kod istovremene primjene flukonazola u dozama nižim od 400 mg dnevno sa terfenadinom bolesnika treba pažljivo pratiti (vidi Odjeljke kontraindikacije i interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija).

Kao i kod drugih azola, u rijetkim slučajevima je prijavljena preosjetljivost.

Neki azoli, uključujući i flukonazol su povezani s produženjem QT intervala na EKG-u. Tokom post-marketinškog praćenja, opisani su vrlo rijetki slučajevi QT-prolongacije i „torsade de pointes“ kod bolesnika koji su uzimali flukonazol. Ipak, povezanost između flukonazola i QT-prolongacije nije u potpunosti utvrđena. Flukonazol treba uzimati s oprezom u bolesnika s potencijalnim aritmijama i stanjima kao što su:

- Kongenitalna ili dokumentirana stečena QT-prolongacija

- Kardiomiopatija, posebno kod prisutnog srčanog zatajenja
- Sinus bradikardija
- Postojeća simptomatska aritmija
- Istovremena upotreba lijekova koji se ne metaboliziraju putem CYP3A4 enzima, ali uzrokuju prolongaciju QT-intervalu
- Poremećaji elektrolita kao što su; hipokalemija, hipomagnezinemija i hipokalcemija (Vidi poglavlje 4.5)

Fluconazol treba uzimati s oprezom u bolesnika koji imaju sklonost ka aritmijama. Fluconazol treba uzimati s oprezom u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom (vidi dio Doziranje i način primjene).

Fluconazol je moćan inhibitor CYP2C9 i umjereni inhibitor CYP3A4. Fluconazolom liječeni bolesnici koji se istodobno liječe i s lijekovima s uskim terapijskim intervalom metaboliziranja putem CYP3A4 CYP2C9 i treba pratiti (vidi poglavlje Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija).

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Slijedeće kombinacije su kontraindicirane

Cisaprid : Postoje izvješća o srčanim pojavama uključujući Torsades de Pointes u bolesnika koji su istodobno primali flukonazol i cisaprid. Kontrolirano istraživanje pokazalo je da istovremena primjena flukonazola 200 mg jednom dnevno i cisapride 20 mg četiri puta dnevno daje značajan porast cisaprida u plazmi i produženje QT intervala. Istodobno liječenje sa cisapridom i flukonazolom je kontraindicirano (vidi dio Kontraindikacije).

Terfenadin: U bolesnika koji su dobivali druge azolne antifungicidne lijekove zajedno sa terfenadinom primijećene su ozbiljne disritmije nakon produžavanja QTc intervala. Istodobnim liječenjem sa dnevnom dozom od 200 mg flukonazola nije se uspjelo prikazati produženje QTc intervala. Prilikom liječenja flukonazolom sa dnevnim dozama od 400 i 800 mg razina terfenadina u plazmi je bila značajno povećana. Kombinirano korištenje flukonazola u dozama od 400 mg ili većim s terfenadinom je kontraindicirano (vidi poglavlje Kontraindikacije).

Istovremena primjena flukonazola u dozama manjim od 400 mg dnevno sa terfenadinom treba pažljivo pratiti.

Astemizole: Istodobna primjena flukonazola s astemizolom može smanjiti klirens astemizola. Nastalo povećanje plazmatske koncentracije astemizola može dovesti do QT produljenja i rijetke pojave torsade de pointes. Istovremena primjena flukonazola i astemizola je kontraindicirana.

Pimozide: Iako nema studija in vitro ili in vivo, istovremena primjena flukonazola s pimozidom može rezultirati u inhibiciji metabolizma pimozida. Povećanje plazmatske koncentracije pimozida može dovesti do produženja QT i rijetke pojave torsade de pointes. Istovremena primjena flukonazola i pimozida je kontraindicirana.

Istovremena upotreba sa sljedećim lijekovima se ne može preporučiti

Eritromicin: Istovremena upotreba flukonazola i eritromicina ima potencijal za povećanje rizika od kardiotoksičnosti (produženog QT intervala, Torsades de pointes), a time i iznenadne srčane smrti. Ova kombinacija se treba izbjegavati.

Istovremena upotreba sa sljedećim lijekovima zahtjeva mjere opreza i prilagođavanje doze

Djelovanje drugih lijekova na flukonazol

Rifampicin: Istodobna primjena flukonazola i rifampicina uzrokovala je pad AUC flukonazola od 25% te skraćenje poluvremena njegovog izlučivanja od 20%. Kod bolesnika koji istovremeno dobivaju rifampicin, treba razmotriti povećanje doze flukonazola.

Hidroklorotiazid: U kliničkom ispitivanju kinetske interakcije u skupini zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena višekratnih doza hidroklortiazida povećala je koncentracije flukonazola u plazmi za 40%. Ovakav učinak ne mora nužno značiti promjenu u doziranju flukonazola, iako to propisivač lijeka mora imati na umu.

Djelovanje flukonazola na druge lijekove

Flukonazol je jaki inhibitor citohroma P450 (CYP) izoenzima 2C9 i umjereni inhibitor CYP3A4. Pored interakcija koje su navedene u daljem tekstu rizik od povećanih koncentracija drugih

lijekova (npr. ergot-alkaloidi, kinidini) u serumu koji se metaboliziraju putem CYP2C9 ili CYP3A4 se ne može isključiti tokom istodobnog liječenja s flukonazolom. Zbog toga se moraju uvijek primijeniti mjere opreza prilikom primjene ovakvih lijekova, a bolesnici moraju biti pažljivo nadgledani.

Efekti mogu perzistirati 4-5 dana zbog dugog poluživota flukonazola.

Alfentanil: Studije pokazuju smanjenje klirensa i distribucijskog volumena kao i produljenje $T_{1/2}$ alfentanila nakon istovremene primjene s flukonazolom. Mogući mehanizam djelovanja je inhibicija CYP3A4 od strane flukonazola. Prilagođivanje doze alfentanila može biti potrebno.

Amitriptilin, nortriptilin: Fluconazol povećava učinak amitriptilina i nortriptilina. 5 - nortriptiline i / ili S-amitriptilin može se mjeriti na početku kombinirane terapije i nakon jednog tjedna. Doziranje i amitriptilina / nortriptiline treba prilagoditi, ako je potrebno.

Amphotericin B: Istodobna primjena flukonazola i amfotericina B kod zaraženih miševa sa normalnim i oslabljenim imunološkim sistemom pokazala je sljedeće rezultate: mali dodatni antifungalni efekat kod sistemske infekcije s *C. albicans*, bez interakcije u intrakranijalnim infekcijama sa *Cryptococcus neoformans*, i antagonizmom dva lijeka kod sistemske infekcije s *A.fumigatus*. Klinički značaj dobivenih rezultata u ovim istraživanjima je nepoznat.

Antikoagulansi: U kliničkom ispitivanju kinetske interakcije u skupini zdravih dobrovoljaca, nakon primjene varfarina flukonazol je produžio protrombinsko vrijeme (12%). Prema iskustvu u primjeni lijeka, kao i kod drugih azolnih antifungalnih lijekova, prijavljene su pojave krvarenja (modrice, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hematurija i melena), koje su posljedica produženog protrombinskog vremena kod bolesnika koji istodobno dobivaju flukonazol i varfarin. Protrombinsko vrijeme valja pažljivo pratiti kod bolesnika koji primaju antikoagulanse kumarinskog tipa.

Azitromicin: Studija koja je provedena na 18 zdravih ispitanika ocjenjivala je učinak jedne oralne doze od 1200 mg azitromicina na farmakokinetiku jedne oralne doze od 800 mg flukonazola, kao i učinke na flukonazola na farmakokinetiku azitromicina. Nije bilo značajne farmakokinetičke interakcije između flukonazola i azitromicina.

Benzodiazepini (s kratkotrajnim djelovanjem): Nakon oralne primjene midazolama, flukonazol je povećao koncentraciju midazolama u krvi te uzrokovao pojavu psihomotornih učinaka. Učinak na midazolam jače je izražen nakon peroralne primjene flukonazola u usporedbi s intravenskom primjenom. Ako je nužno istodobno liječenje benzodiazepinima bolesnika koji se liječe flukonazolom, treba razmotriti smanjenje doze benzodiazepina te bolesnike odgovarajuće pratiti.

Fluconazol povećava AUC triazolama (jedna doza) za oko 50%, s C_{max} 20-32% i povećava T_{1/2} za 25-50%, zbog inhibicije metabolizma triazolama. Može biti potrebna prilagodba doze triazolama.

Karbamazepin : Flukonazol inhibira metabolizam karbamazepina , što dovodi do povećanja karbamazepina u serumu za 30%. Prijavljeno je nekoliko slučajeva karbamazepinske toksičnosti pripisane istodobnom liječenju s flukonazolom. U tim slučajevima potrebno je prilagoditi doze karbamazepina.

Antagonisti kalcijevih kanala: Određeni dihidropiridinski antagonisti kalcijevih kanala (nifedipin, isradipin, amlodipin i felodipin) se metaboliziraju putem CYP3A4. Fluconazol ima potencijal za povećanje sistemske izloženosti antagonista kalcijevih kanala. Preporučuje se čest monitoring zbog eventualnih nuspojava.

Celecoxib: tokom istovremene primjene flukonazola (200 mg dnevno) i celekoksiba (200 mg), celekoksib C_{max} i AUC porasla je za 68% i 134%, respektivno. Doza celekoksiba se može prepraviti kada se daje u kombinaciji s flukonazolom.

Ciklosporin: Fluconazol značajno povećava koncentraciju i AUC ciklosporina. Ta kombinacija može koristiti uz smanjenje doze ciklosporina, ovisno o koncentraciji ciklosporina.

Ciklofosfamid: Kombinirana terapija ciklofosfamida i flukonazola rezultira porastom serumskog bilirubina i kreatinina. Kombinacija se može koristiti samo da se ima na umu rizik za povećanje koncentracije bilirubina i kreatinina u serumu.