

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOLAX 50 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Flukonazol 50 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz 48.960 mg

Sodyum lauril sülfat 0.117 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Beyaz, homojen bir toz içeren 3 no'lu beyaz opak sert jelatin kapsüllerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

ZOLAX, aşağıdaki durumların tedavisinde endikedir:

1. Genital kandidiyaz. Akut veya tekrarlayan vajinal kandidiyaz. Kandidiyal balanit. Semptomatik genital kandidiyazisi olan eşler de tedavi edilmelidir.

2. Mukozal kandidiyaz. Bunların arasında orofarenjeal, özofajeal, yayılcı olmayan (non-invazif) bronkopulmoner enfeksiyonlar, kandidüria ve mukokütanöz kandidiyaz (kronik oral atrofik kandidiyaz da dahil) vardır. Normal veya bağışıklık fonksiyonları bozulmuş hastalar tedavi edilebilir.

3. Tinea pedis, tinea korporis, tinea kruris, tinea versicolor ve dermal kandida enfeksiyonları. ZOLAX, tırnak enfeksiyonları ve tinea kapitis için endike değildir.

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

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

6. Habis hastalık sebebiyle (kemik iliği nakli olan hastalar dahil) sitotoksik kemoterapi veya radyoterapi uygulaması sonucu fungal enfeksiyonlara predispoze olmuş hastalarda fungal enfeksiyonların önlenmesinde kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlar uygulanabilir:

Yetişkinler

1. Kandidiyal vajinit veya balanit: oral tek doz 150 mg.

2. Mukozal kandidiyaz

- Orofarenjeal kandidiyaz için mutad doz 7-14 gün süreyle günde bir defa 50 - 100 mg'dır. Bağışıklık fonksiyonu ciddi olarak bozulmuş hastalarda gerekirse tedavi daha uzun süre devam ettirilir.
- Protez kaynaklı oral atrofik kandidiyaz: Proteze lokal antiseptik uygulaması ile eş zamanlı olarak; mutad doz, 14 gün süreyle 1 defa 50 mg.
- Mukozanın diğer kandidal enfeksiyonlarında (vajinal kandidiyaz hariç, aşağıya bakınız) mesela özofajit, yayılıcı olmayan (non-invazif) bronkopulmoner enfeksiyonlar, kandidüria, mukokütan kandidiyaz vs., mutad etkili doz 14-30 gün süreyle verilen günde 50-100 mg'dır.

Tedavisi güç mukozal kandidiyaz olgularında doz, günlük 100 mg'a çıkarılabilir.

3. Tinea pedis, korporis, kruris, versicolor ve dermal *Candida* enfeksiyonları için önerilen doz, günde bir defa 50 mg'dır. Normal tedavi süresi 2 ila 4 hafta olmakla birlikte, tinea pedis 6 haftaya varan tedavi gerektirebilir. Tedavi süresi 6 haftayı aşmamalıdır.

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

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

AIDS'li hastalarda, kriptokoksik menenjitin nüksünü önlemek için, hasta tam bir primer tedavi kürünü tamamladıktan sonra, flukonazol günde 100-200 mg olmak üzere süresiz olarak uygulanabilir.

6. Sitotoksik kemoterapi ve radyoterapinin ardından nötropenin bir risk olduğu immün sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkan mantar enfeksiyonlarının önlenmesi için doz günde bir kez 50-400 mg olmalıdır. Sistemik enfeksiyon riski yüksek olan; örneğin derin veya uzun süreli nötropenisi olan hastalarda önerilen doz günde 1 kez 400 mg'dır. Flukonazol uygulaması, önceden tahmin edilen nötropeni başlangıcından bir kaç gün önce başlamalı ve nütrofil sayısı 1000/mm³'ün üzerine çıktıktan sonra 7 gün daha devam etmelidir.

Uygulama şekli:

ZOLAX kapsül ağızdan alınır.

Flukonazol hem oral, hem de intravenöz infüzyon şeklinde dakikada 10 ml aşmayacak hızda verilir. Verilme yolu hastanın klinik durumuna bağlıdır. İntravenöz yoldan oral yola geçerken veya bunun aksini yaparken günlük dozu değiştirmeye gerek yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Kreatinin Klerensi (ml/dak)	Önerilen Doz Yüzdesi
> 50	% 100
≤ 50 (diyalize tabi değil)	% 50
Muntazam diyalize tabi hastalar	Her diyaliz seansından sonra % 100

Karaciğer yetmezliği:

Mevcut değil.

Pediyatrik popülasyon:

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

Dört haftalıktan daha büyük çocuklarda kullanım:

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

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

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

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

Çocuklar için maksimum günlük doz 400 mg'ı aşmamalıdır.

Çocuklarda flukonazol kullanımını destekleyen geniş veri olmasına rağmen, 16 yaşın altındaki genital kandidiyazlı çocuklarda kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Antifungal tedavinin zorunlu olduğu ve uygun alternatif ilaçların bulunmadığı durumlar haricinde, 16 yaşından küçük çocuklarda kullanımı henüz önerilmemektedir.

Dört haftalık ve daha küçük çocuklarda kullanım:

Yeni doğanlarda flukonazolun itrahi yavaştır. Yaşamın ilk iki haftasında, büyük çocuklardaki mg/kg dozu uygundur ancak 72 saatte bir verilmelidir. 3 ve 4 haftalık çocuklarda ise aynı doz 48 saatte bir verilmelidir.

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

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

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, pimozid ve kinidin gibi diğer ilaçların birlikte uygulanması, flukonazol alan hastalarda kontrendikedir. (bkz.bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

Flukonazol ile tedavi sırasında hastalarda nadiren toksik epidermal nekroliz ve Stevens-Johnson sendromu gibi döküntülü deri reaksiyonları gelişmiştir. AIDS'li hastalarda pek çok ilaca karşı şiddetli deri reaksiyonları gösterme eğilimi daha yüksektir. Yüzeysel fungal

enfeksiyon için tedavi edilen bir hastada flukonazole bağı olabileceği düşünölen bir deri döküntüsü görülürse, bu ajanla tedavi kesilmelidir. İnvaziv/sistemik fungal enfeksiyonu olan hastalarda deri döküntüsü oluşursa, bunlar yakından takip edilmeli ve büllöz lezyonlar veya eritema multiforme gelişecek olursa flukonazol kesilmelidir.

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

Ender vakalarda, diğer azollerde görüldüğü gibi anafaksi bildirilmiştir.

Flukonazol dahil bazı azoller, elektrokardiyografide QT aralığının uzaması ile ilişkilendirilmiştir. Pazarlama sonrası gözlem sırasında, flukonazol alan hastalarda çok nadir olarak QT aralığının uzaması ve torsade de pointes vakaları görölmüştür. Bunlar yapısal kalp hastalığı, elektrolit bozuklukları ve birlikte ilaç kullanımını gibi duruma katkısı olabilecek risk faktörleri taşıyan ciddi hastalıkları olan vakalardır.

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

- Konjenital veya belgelenmiş, edinilen QT uzaması
- Kardiyomiyopati - özellikle kalp yetmezliği var olduğunda
- Sinüs bradikardi
- Mevcut semptomatik aritmiler
- CY34A tarafından metabolize edilmeyen, fakat QT aralığını uzattığı bilinen eşzamanlı ilaç
- Hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozukluklar

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

Flukonazol, potent CYP2C9 inhibitörü ve orta CYP3A4 inhibitörüdür. Flukonazolle ve CYP2C9 ve CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilen dar terapötik penceresi olan ilaçlarla eşzamanlı olarak tedavi edilen hastalar izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Laktoz uyarısı

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

Sodyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki diğer tıbbi ürünler ile kullanımı kontrendikedir:

Sisaprid:

Flukonazol ile beraber sisaprid uygulanan hastalarda torsade de pointes de dahil olmak üzere bazı kardiyak olaylar bildirilmiştir. Kontrollü bir çalışmada, günde bir kez 200 mg flukonazol ve günde dört kez 20 mg sisapridin birlikte uygulanmasının, sisaprid plazma düzeylerinde artışa ve QT aralığının uzamasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu vakaların çoğunda, hastaların aritmilere yatkın olduğu veya alta yatan ciddi rahatsızlıkları bulunduğu görülmektedir; ayrıca, rapor edilen olaylar ile olası bir flukonazol-sisaprid ilaç etkileşimi arasındaki ilişki belirsizdir. Bu tip etkileşimlerin potansiyel ciddiyetinden dolayı flukonazol alan hastalarda sisaprid ile birlikte tedavi kontrendikedir (bkz bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Terfenadin:

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

Astemizol:

Flukonazolün astemizolle eşzamanlı uygulaması, astemizol klerensini azaltabilir. Astemizolün plazma konsantrasyonlarında elde edilen artış, QT uzamasına ve nadiren torsade de pointes oluşumuna neden olabilir. Flukonazol ve astemizolün birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Pimozid:

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

Aşağıdaki diğer tıbbi ürünler ile kullanımı tavsiye edilmez:

Eritromisin:

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

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

Diğer tıbbi ürünlerin flukonazol üzerine etkisi

Hidroklorotiazid:

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

Rifampisin:

Flukonazol ile birlikte uygulanan rifampisin, flukonazolun eğri altı alanında (EAA) %25 ve yarı-ömründe %20 azalmaya yol açmıştır. Birlikte rifampisin verilen hastalarda flukonazol dozunun artırılması düşünülmelidir.

Diğer tıbbi ürünler üzerine flukonazolün etkisi

Flukonazol, sitokrom P450 (CYP) 2C9 izoenziminin potent inhibitörü ve orta CYP3A4 inhibitörüdür. Aşağıda açıklanan gözlenmiş/belgelenmiş etkileşimlere ek olarak, flukonazolle birlikte uygulanan ve CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer bileşiklerin plazma konsantrasyonunda artış riski mevcuttur. Bu nedenle, bu kombinasyonları kullanırken dikkatli olunmalı ve hastalar dikkatlice izlenmelidir. Flukonazolün enzimi inhibe etme etkisi, flukonazolün uzun yarı ömrü nedeniyle flukonazol tedavisinin kesilmesinden sonra 4-5 gün devam eder (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Alfentanil:

Bir çalışmada, flukonazolle eşzamanlı tedavi sonrasında alfentanilde T_{1/2} uzamasının yanı sıra klerens ve dağılım hacminde düşüş gözlenmiştir. Olası etki mekanizması, flukonazolün CYP3A4'ü inhibe etmesidir. Alfentanilin dozunun ayarlanması gerekebilir.

Amitriptilin, nortriptilin:

Flukonazol, amitriptilin ve 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 ve 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 intrakraniyal enfeksiyonda etkileşim olmaması ve *A. fumigatus* ile sistemik enfeksiyonda iki ilacın antagonizmi. Bu klinik çalışmalarda elde edilen sonuçların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Antikoagulanlar:

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