

UPUTSTVO ZA LEK

Difluzol[®] 2 mg/mL rastvor za infuziju

flukonazol

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Difluzol i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Difluzol
3. Kako se uzima lek Difluzol
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Difluzol
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Difluzol i čemu je namenjen

Difluzol spada u grupu antigljivičnih lekova za sistemsku primenu. Aktivna supstanca je flukonazol.

Difluzol se primenjuje kod odraslih za lečenje:

- kriptokoknog meningitisa - gljivične infekcije mozga
- kokcidioidomikoze – oboljenja pluća i bronhija
- invazivne kandidijaze (infekcije koje izaziva *Candida*)
- kandidijaze sluznice uključujući orofaringealnu kandidijazu (infekcije koja zahvata unutrašnjost usta i grla), ezofagealnu kandidijazu (zahvata jednjak), kandiduriju (prisustvo *Candida*-e u mokraći) i hroničnu kandidijazu koja se javlja na prelazu kože u sluzokožu na telesnim otvorima
- hronične oralne atrofične kandidijaze (rane izazvane zubnom protezom) ukoliko higijena usne duplje i lokalna terapija ne daju rezultate.

Difluzol se primenjuje kod odraslih za sprečavanje (profilaksu):

- ponovne pojave kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od ponavljanja.
- ponovne pojave orofaringealne ili ezofagealne kandidijaze kod pacijenata zaraženih HIV-om koji imaju visok rizik od ponovne pojave bolesti.
- infekcije koje izaziva *Candida* kod pacijenata sa produženom neutropenijom (smanjenim brojem jedne vrste belih krvnih zrnaca, kao što su pacijenti sa malignim oboljenjima krvi koji su na hemioterapiji ili pacijenata koji su imali transplantaciju matičnih ćelija).

Difluzol se primenjuje kod novorođenčadi rođenih u terminu, odojčadi, dece i adolescenata uzrasta od 0 do 17 godina:

- za lečenje kandidijaze sluznice usta i grla, invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa i sprečavanje ponovne pojave infekcija koje izaziva *Candida*, ukoliko je imunski sistem oslabljen i ne funkcioniše kako treba.
- kao terapija održavanja u sprečavanju ponovne pojave kriptokoknog meningitisa kod dece sa visokim rizikom od ponovne pojave infekcije.

Terapija se može započeti pre nego što rezultati kulture i drugih laboratorijskih ispitavanja budu poznati, ali, kada ovi rezultati postanu dostupni, antiinfektivna terapija se mora uskladiti sa dobijenim rezultatima.

Treba uzeti u obzir zvanične smernice o odgovarajućoj upotrebi antigljivičnih lekova.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Difluzol

Lek Difluzol ne smete primenjivati:

- Ako ste alergični (preosetljivi) na flukonazol ili druge antigljivične lekove ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka Difluzol (navedene u odeljku 6). Ovi simptomi uključuju: svrab, crvenilo kože ili otežano disanje.
- Ako uzimate astemizol, terfenadin (antihistaminske lekove protiv alergija)
- Ako uzimate cisaprid (koristi se za lečenje želudačnih tegoba)
- Ako uzimate pimozid (koristi se za lečenje mentalnih bolesti)
- Ako uzimate hinidin (koristi se za lečenje srčanih aritmija)
- Ako uzimate eritromicin (antibiotik za lečenje infekcije)
- Ako uzimate amjodaron (koristi se za lečenje neujednačenog srčanog rada “aritmija”)

Upozorenja i mere opreza:

Razgovarajte sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Difluzol, ako:

- imate problema sa jetrom ili bubrezima
- imate oboljenje srca, uključujući probleme sa srčanim ritmom
- imate izmenjene nivoe kalijuma, kalcijuma ili magnezijuma u krvi
- se razviju teške reakcije na koži (svrab, crvenilo kože ili otežano disanje)

- se razvijaju znaci insuficijencije nadbubrežnih žlezda; stanje u kojem nadbubrežne žlezde ne luče odgovarajuću količinu određenih steroidnih hormona, kao što je kortizol (hroničan ili dugotrajan umor, mišićna slabost, gubitak apetita, smanjenje telesne mase, abdominalni bol).

Difluzol ne treba primenjivati u terapiji površinskog gljivičnog oboljenja kose (*tinea capitis*) kod dece.

Lek Difluzol se ne može preporučiti za lečenje kriptokokoze na drugim mestima (npr. plućna i kožna kriptokokoza), kao ni u terapiji drugih formi endemskih mikoza.

Drugi lekovi i Difluzol

Obavestite Vašeg lekara **odmah** ukoliko uzimate astemizol, terfenadin (antihistaminici za lečenje alergija), cisaprid (za lečenje želudačnih tegoba), pimoziid (za lečenje mentalnih bolesti) ili hinidin (za lečenje srčanih aritmija) ili eritromicin (antibiotik za lečenje infekcije) ili amjodaron (koristi se za lečenje neujednačenih otkucaja srca – aritmija), pošto se navedeni lekovi ne smeju uzimati istovremeno sa lekom Difluzol (videti odeljak “Lek Difluzol ne smete primenjivati”).

Neki lekovi menjaju dejstvo leka Difluzol. Recite Vašem lekaru, ako uzimate neki od dole navedenih lekova:

- rifampicin ili rifabutin (antibiotici za lečenje infekcija)
- alfentanil, fentanil (anestetici)
- amitriptilin, nortriptilin (za lečenje depresije)
- amfotericin B, vorikonazol (antigljivični lekovi)
- lekovi za razređivanje krvi koji sprečavaju stvaranje krvnih ugrušaka (varfarin ili slični lekovi)
- benzodiazepini (midazolam, triazolam ili slični lekovi) koji se koriste u terapiji nesаницe i anksioznosti (uznemirenosti)
- karbamazepin, fenitoin (koriste se za lečenje epilepsije)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin i losartan (za lečenje visokog krvnog pritiska)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus ili takrolimus (za sprečavanje odbacivanja transplantiranog organa)
- ciklofosfamid, vinka alkaloidi (vinkristin, vinblastin ili slični lekovi) koji se koriste za lečenje karcinoma (raka)
- halofantrin (koristi se za lečenje malarije)
- statini (atorvastatin, simvastatin, fluvastatin ili slični lekovi) koji se koriste za snižavanje visokog nivoa holesterola
- metadon (protiv bolova)
- celekoksib, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak (nesteroidni antiinflamatorni lekovi - NSAIL)
- oralni kontraceptivi
- prednizon (steroid)
- zidovudin (takođe nazvan i AZT); sakvinavir (koriste se za lečenje HIV-a)
- lekovi za terapiju šećerne bolesti kao što su hlörpropamid, glibenklamid, glipizid ili tolbutamid
- teofilin (koristi se za kontrolu astme)
- vitamin A (dodatak ishrani)
- ivakaftor (u lečenju cistične fibroze).

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Trudnoća i dojenje

Pitajte Vašeg lekara ili farmaceuta za savet pre nego što počnete da primete ovaj lek, ukoliko ste trudni ili dojite, ukoliko mislite da ste trudni ili pokušavate da zatrudnite.

Nć treba da primete lek Difluzol ukoliko ste trudni, osim ako Vam je lekar rekao suprotno.

Možete nastaviti da dojite nakon uzimanja pojedinaćne doze Difluzola do 200mg.

Ne treba da nastavite sa dojenjem ukoliko uzimate ponovljenu dozu leka Difluzola.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Prilikom upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama treba imati na umu da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili konvulzije.

Lek Difluzol sadrži natrijum

Difluzol, rastvor za infuziju sadrži 0,154 mmol natrijuma po mL, što treba uzeti u obzir kod pacijenata na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primeni ovoga leka, obratite se svom lekaru pre upotrebe ovog leka.

3. Kako se uzima lek Difluzol

Difluzol će Vam dati lekar ili medicinska sestra putem infuzije u venu. Lek Difluzol je dostupan u obliku rastvora i nije potrebno dodatno razblaživanje. Detaljnije informacije namenjene medicinskom osoblju navedene su na kraju ovog uputstva.

Preporučene doze leka Difluzol za lečenje različitih infekcija date su u sledećoj tabeli. Proverite sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom ukoliko niste sigurni zašto Vam je propisan lek Difluzol.

Odrasli

Indikacija	Doza
Za lečenje kriptokoknog meningitisa	400 mg prvog dana a zatim 200 mg do 400 mg jednom dnevno tokom 6 do 8 nedelja, ili duže ukoliko je potrebno. Ponekad se doze povećavaju do 800 mg.
Za sprečavanje ponovne pojave kriptokoknog meningitisa	200 mg jednom dnevno sve dok Vam lekar kaže da prekinete terapiju
Za lečenje kokcidioidomikoze	200 mg do 400 mg jednom dnevno od 11 meseci do 24 meseca, ili duže ukoliko je potrebno. Ponekad se doze povećavaju do 800 mg
Za lečenje unutrašnjih gljivičnih infekcija čiji je uzročnik <i>Candida</i>	800 mg prvog dana a zatim 400 mg jednom dnevno sve dok Vam lekar kaže da prekinete terapiju
Za lečenje infekcija sluznica koje zahvataju unutrašnjost usta, grla i rane izazvane zubnom protezom	200 mg do 400 mg prvog dana a zatim 100 mg do 200 mg sve dok Vam lekar kaže da prekinete terapiju
Za lečenje gljivičnog oboljenja sluznica – doza zavisi od lokalizacije infekcije	50 mg do 400 mg jednom dnevno tokom 7 do 30 dana sve dok Vam lekar kaže da prekinete terapiju
Za sprečavanje infekcija sluznica koje zahvataju unutrašnjost usta, grla	100 mg do 200 mg jednom dnevno, ili 200 mg 3 puta nedeljno, dok ste pod rizikom da dobijete infekciju
Za sprečavanje infekcije koju izaziva <i>Candida</i> (ukoliko je imunski sistem oslabljen i ne funkcioniše kako treba)	200 mg do 400 mg jednom dnevno dok ste pod rizikom da dobijete infekciju

Adolescenti uzrasta od 12 do 17 godina

Pridržavajte se doze koju Vam je propisao lekar (lekar Vam može propisati doze koje se primenjuju kod odraslih ili doze koje se primenjuju kod dece).

Deca do 11 godina starosti

Maksimalna doza kod dece je 400 mg dnevno.

Doziranje se određuje u odnosu na telesnu masu deteta u kilogramima.

Indikacija	Dnevna doza
Gljivične infekcije sluznica i grla čiji je uzročnik <i>Candida</i> – doza i trajanje zavise od težine infekcije i lokalizacije infekcije	3 mg po kg telesne mase (6 mg po kg telesne mase može biti dato prvog dana)
Kriptokokni meningitis ili unutrašnje gljivične infekcije čiji je uzročnik <i>Candida</i>	6 mg do 12 mg po kg telesne mase
Za sprečavanje infekcije kod dece čiji je uzročnik <i>Candida</i> (ukoliko njihov imunski sistem ne funkcioniše kako treba)	3 mg do 12 mg po kg telesne mase

Upotreba kod dece uzrasta od 0 do 4 nedelje

Upotreba kod dece uzrasta od 3 do 4 nedelje:

Ista doza kao što je navedeno gore, ali primenjena jednom u dva dana. Maksimalna doza iznosi 12 mg po kg telesne mase na svakih 48 sati.

Upotreba kod dece mlađe od 2 nedelje:

Ista doza kao što je navedeno gore, ali primenjena jednom u tri dana. Maksimalna doza iznosi 12 mg po kg telesne mase na svakih 72 sati.

Upotreba kod starijih pacijenata

Primenjuje se uobičajena doza za odrasle, osim ukoliko pacijent ima poremećaj funkcije bubrega.

Upotreba kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega

Vaš lekar će prilagoditi dozu u zavisnosti od stepena oštećenja funkcije bubrega.

Ako ste uzeli više leka Difluzol nego što treba

Ukoliko se brinete da ste primili veću dozu leka Difluzol nego što bi trebalo, odmah recite Vašem lekaru ili medicinskoj sestri. Simptomi mogućeg predoziranja mogu biti halucinacije i paranoidno ponašanje (kada čujete, osećate i umišljate stvari koje nisu realne).

Ako ste zaboravili da uzmete lek Difluzol

Pošto ćete ovaj lek dobijati pod strogim medicinskim nadzorom, malo je verovatno da će neka doza biti izostavljena. Recite Vašem lekaru ili farmaceutu ukoliko mislite da je doza zaboravljena.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Kod malog broja pacijenata mogu se razviti **alergijske reakcije**, iako su ozbiljne alergijske reakcije retke. Ukoliko se kod Vas javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se lekaru ili farmaceutu, uključujući i neželjena dejstva koja nisu navedena u ovom Uputstvu. Ako primetite bilo koji od navedenih simptoma, **odmah se javite Vašem lekaru:**

- iznenadno sviranje u grudima, teškoće pri disanju ili stezanje u grudima
- oticanje očnih kapaka, lica ili usana
- svrab po celom telu, crvenilo kože ili pojava crvenih tačkica koje svrbe
- kožni osip
- teške kožne reakcije kao što je osip sa pojavom plikova (može se pojaviti u ustima i na jeziku).

Lek Difluzol može uticati na jetru. Znaci koji ukazuju na probleme sa jetrom su:

- zamor
- gubitak apetita
- povraćanje
- žuta prebojenost kože i beonjača (žutica)

Difluzol može uticati na nadbubrežne žlezde i nivo izlučenih steroidnih hormona. Znaci koji ukazuju na problem sa nadbubrežnom žlezdom su:

- umor
- mišićna slabost
- gubitak apetita
- smanjenje telesne mase abdominalni bol

Ukoliko se dogodi bilo šta od navedenog, prekinite terapiju lekom Difluzol i **odmah obavestite Vašeg lekara.**

Druga neželjena dejstva:

Ukoliko neko od navedenih neželjenih dejstava postane ozbiljno, ili ako primetite bilo koje neželjeno dejstvo koje nije pomenuto u ovom uputstvu, obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- glavobolja
- nelagodnost u želucu, proliv, mučnina, povraćanje
- povećanje vrednosti parametara funkcije jetre u laboratorijskim analizama krvi (porast enzima jetre alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze)
- povećanje alkalne fosfataze u krvi
- osip

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- anemija (smanjen broj crvenih krvnih zrnaca koji dovodi do bledila kože i može izazvati slabost ili nedostatak daha)
- smanjen apetit
- nesanica, pospanost
- konvulzije, vrtoglavica, nesvestica, osećaj golicanja, bockanja ili utrnulosti, promene čula ukusa, vertigo (osećaj vrtenja)
- zatvor, otežano varenje, gasovi, suvoća usta
- bol u mišićima
- otežano oticanje žuči (holestaza), porast bilirubina i žuta prebojenost kože i beonjača (žutica) koprivnjača, svrab, pojačano znojenje, reakcije na koži koje se javljaju na istom mestu pri ponovljenoj primeni leka

- zamor, opšti osećaj pacijenta da se ne oseća dobro, groznica
- Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):
- agranulocitoza (smanjen broj jedne vrste belih krvnih zrnaca koji se nazivaju granulociti), leukopenija (smanjen broj belih krvnih zrnaca koji se nazivaju leukociti), neutropenija (smanjen broj belih krvnih zrnaca koji se nazivaju neutrofilima), a ova stanja dovode do povećanog rizika od infekcije; trombotopenija (smanjen broj krvnih pločica, trombocita, koje pomažu u sprečavanju krvarenja)
 - promene hemijskih parametara u krvi (visok nivo holesterola, masti)
 - drhtavica
 - smanjene vrednosti kalijuma u krvi
 - promene na elektrokardiogramu (EKG), promena brzine otkucaja srca ili srčanog ritma
 - insuficijencija (slabost) jetre, zapaljenje jetre i drugi poremećaji jetre
 - alergijske reakcije (ponekad teške), uključujući široko rasprostranjeni osip sa plikovima i ljuštenjem kože, ozbiljne kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, akutna generalizovana egzantemozna pustuloza, ekfolijativni dermatitis), otok lica ili angioedem (praćen otokom lica, usana ili vrata)
 - gubitak kose

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Difluzol

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete primati lek Difluzol posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 30°C. Ne zamrzavati.

Ovaj proizvod je za jednokratnu primenu. Nakon otvaranja lek upotrebiti odmah.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Difluzol

Sadržaj aktivne supstance: Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 2 mg flukonazola. 100 mL rastvora za infuziju sadrži 200 mg flukonazola.

Sadržaj pomoćnih supstanci: natrijum-hlorid, voda za injekcije.

Kako izgleda lek Difluzol i sadržaj pakovanja

Rastvor za infuziju.

Bistra, bezbojna tečnost.

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla tipa I sa čepom od sive brombutil gume i *flip-off* zatvaračem (aluminijumskim prstenom i belim poklopca od polipropilena).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu (100 mL) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PHARMACEUTICAL BALKANS DOO NOVI BEČEJ, Kumanački put bb, Novi Bečej

Proizvođač:

PHARMACEUTICAL BALKANS DOO NOVI BEČEJ, Kumanački put bb, Novi Bečej, Republika Srbija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno:

Mart, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole

515-01-01880-15-001 od 13.03.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Difluzol je indikovano za lečenje sledećih gljivičnih infekcija (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Difluzol je indikovano kod odraslih za lečenje:

- Kriptokoknog meningitisa (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
- Kokcidioidomikoze (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).
- Invazivne kandidijaze.
- Mukozne kandidijaze, uključujući orofaringealnu, ezofagealnu kandidijazu, kandiduriju i hroničnu mukokutanu kandidijazu.
- Hronične oralne atrofične kandidijaze (zapaljenje prilikom korišćenja zubne proteze) ukoliko oralna higijena ili lokalna terapija ne pokazuju efikasnost.

Difluzol je indikovano kod odraslih za profilaksu:

- Ponovne pojave kriptokoknog meningitisa kod pacijenata sa visokim rizikom od recidiva.
- Ponovne pojave orofaringealne ili ezofagealne kandidijaze kod pacijenata zaraženih HIV-om koji imaju visok rizik od pojave relapsa.

- Profilaksu infekcija kandidom kod pacijenata sa produženom neutropenijom (kao što su pacijenti sa hematološkim malignitetima koji su na hemioterapiji ili pacijenti koji su imali transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka))

Difluzol je indikovano kod novorođenčadi rođenih u terminu, odojčadi, dece i adolescenata uzrasta od 0 do 17 godina:

Difluzol se primenjuje za lečenje mukozne kandidijaze (orofaringealne, ezofagealne), invazivne kandidijaze, kriptokoknog meningitisa i profilakse infekcija kandidom kod imunokompromitovanih pacijenata. Difluzol se može koristiti kao preventivna terapija relapsa kriptokoknog meningitisa kod dece pod visokim rizikom od ponovne pojave bolesti (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Terapija se može započeti pre nego što rezultati kultura i drugih laboratorijskih ispitivanja budu poznati; ali, kada ovi rezultati postanu dostupni, antiinfektivna terapija se mora uskladiti sa dobijenim rezultatima.

Treba uzeti u obzir zvanične smernice za odgovarajuću primenu antigljivičnih lekova.

Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje se zasniva na prirodi i težini gljivične infekcije. Terapija infekcija koje zahtevaju lečenje ponavljanim dozama treba da se nastavi sve dok klinički parametri ili laboratorijski testovi ne pokažu da se aktivna gljivična infekcija povukla. Neodgovarajuće trajanje terapije može dovesti do recidiva aktivne infekcije.

Odrasli

Indikacije	Doziranje	Trajanje terapije	
Kriptokokoza	-Terapija kriptokoknog meningitisa.	Udarna doza: 400 mg prvog dana Naredne doze: 200 do 400 mg dnevno	Obično najmanje 6 do 8 nedelja. Kod životno ugrožavajućih infekcija dnevna doza može se povećati na 800 mg
	-Terapija održavanja da bi se sprečio relaps kriptokoknog meningitisa kod pacijenata pod visokim rizikom od recidiva.	200 mg dnevno	Nije definisana dužina trajanja terapije sa 200mg dnevno
Kokcidioidomikoza		200 mg do 400 mg	11 meseci do 24 meseca i duže, u zavisnosti od pacijenta. 800 mg dnevno može se razmatrati kod nekih infekcija a naročito kod oboljenja moždanih ovojnica.

Invazivna kandidijaza		Udarne doza: 800 mg prvog dana Naredne doze: 400 mg dnevno	Uglavnom, preporučeno trajanje terapije za kandidemiju iznosi 2 nedelje nakon prvog negativnog rezultata kulture krvi i povlačenja znakova i simptoma koji se mogu pripisati kandidemiji.
Terapija mukozne kandidijaze	- Orofaringealna kandidijaza	Udarne doza: 200 mg do 400 mg prvog dana Naredne doze: 100 mg do 200 mg dnevno	7 do 21 dan (sve dok orofaringealna kandidijaza ne bude u remisiji). Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunitetom.
	- Ezofagealna kandidijaza	Udarne doza: 200 mg do 400 mg prvog dana Naredne doze: 100 mg do 200 mg dnevno	14 do 30 dana (sve dok ezofagealna kandidijaza ne bude u remisiji). Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunitetom
	- Kandidurija	200 mg do 400 mg dnevno	7 do 21 dan. Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda kod pacijenata sa ozbiljno kompromitovanim imunitetom.
	-Hronična atrofična kandidijaza	50 mg dnevno	14 dana
	-Hronična mukokutana kandidijaza	50 mg do 100 mg dnevno	Do 28 dana. Lek se može primenjivati tokom dužeg vremenskog perioda u zavisnosti od težine infekcije, kompromitovanog imunskog sistema i postojeće infekcije
Prevenција relapsa mukozne kandidijaze kod HIV zaraženih pacijenata koji imaju visok rizik od pojave relapsa	- Orofaringealna kandidijaza	100 mg do 200 mg dnevno ili 200 mg tri puta nedeljno	Nije definisana dužina trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunosupresijom

	- Ezofagealna kandidijaza	100 mg do 200 mg dnevno ili 200 mg tri puta nedeljno	Nije definisana dužina trajanja terapije kod pacijenata sa hroničnom imunosupresijom
Profilaksa kandidom	infekcije	200 mg do 400 mg	Terapiju treba započeti nekoliko dana pre očekivanog nastanka neutropenije i nastaviti je još 7 dana nakon oporavka od neutropenije, nakon što broj neutrofila premaši 1000 ćelija po mm ³

Posebne populacije

Starije osobe

Doziranje treba prilagoditi na osnovu funkcije bubrega (videti "Oštećenje funkcije bubrega").

Oštećenje funkcije bubrega

Difluzol se pretežno izlučuje urinom u nepromenjenom obliku. U terapiji pojedinačnom dozom leka nije potrebno prilagođavanje doze. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (uključujući pedijatrijsku populaciju) koji treba da prime ponovljene doze flukonazola, potrebno je primeniti početnu dozu od 50 mg do 400 mg na osnovu preporučene dnevne doze za indikaciju. Nakon ove početne udarne doze, dnevna doza (u skladu sa indikacijom) treba da bude zasnovana na sledećoj tabeli:

Klirens kreatinina (mL/min)	Procenat preporučene doze
>50	100%
≤50 (bez dijalize)	50%
Redovna dijaliza	100% nakon svake dijalize

Pacijenti koji su redovno na dijalizi treba da prime 100% preporučene doze nakon svake dijalize; danima kada nisu na dijalizi, pacijenti treba da prime dozu koja je u skladu sa njihovim klirensom kreatinina.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre dostupni su ograničeni podaci, i stoga je flukonazol potrebno primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva).

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji ne sme se premašiti maksimalna doza od 400 mg dnevno.

Kao i kod sličnih infekcija kod odraslih, trajanje terapije se zasniva na kliničkom i mikološkom odgovoru. Lek Difluzol se primenjuje kao pojedinačna dnevna doza.

Za pedijatrijske pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega videti doziranje pod "Oštećenje funkcije bubrega". Farmakokinetika flukonazola nije ispitivana u pedijatrijskoj populaciji sa insuficijencijom bubrega (za upotrebu kod novorođenčadi rođene u terminu, kod koje se često javlja primarna nezrelost bubrega videti niže u odeljku "novorođenčad rođena u terminu").

Odojčad i deca (uzrasta od 28 dana do 11 godina):

Indikacija	Doziranje	Preporuke
- Mukozna kandidijaza	Početna doza: 6 mg/kg Naredne doze: 3 mg/kg dnevno	Početna doza može biti primenjena prvog dana da bi se brže postigle koncentracije u stanju ravnoteže (engl. <i>steady state</i>)
- Invazivna kandidijaza - Kriptokokni meningitis	Doza: 6-12 mg/kg dnevno	U zavisnosti od težine oboljenja
- Terapija održavanja da bi se sprečio relaps kriptokoknog meningitisa kod dece sa visokim rizikom od recidiva	Doza: 6 mg/kg dnevno	U zavisnosti od težine oboljenja
- Profilaksa <i>Candida</i> infekcije kod imunokompromitovanih pacijenata	Doza: 3 do 12 mg/kg dnevno	U zavisnosti od obima i trajanja indukovane neutropenije (videti doziranje za odrasle)

Adolescenti (uzrast od 12 do 17 godina):

U zavisnosti od telesne mase i razvoja puberteta, lekar koji propisuje lek trebalo bi da proceni koje doziranje (za odrasle ili decu) najviše odgovara. Klinički podaci ukazuju da deca imaju veći klirens flukonazola od onog zabeleženog kod odraslih. Doza od 100, 200 i 400 mg kod odraslih odgovara dozi od 3, 6 i 12 mg/kg kod dece da bi se dobila uporediva sistemska izloženost.

Novorođenčad rođena u terminu (0 do 27 dana):

Novorođenčad sporo izlučuju flukonazol. Postoji malo farmakokinetičkih podataka u prilog ovom doziranju kod novorođenčadi rođene u terminu (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Uzrasna grupa	Doziranje	Preporuke
Novorođenčad rođena u terminu (0 do 14 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za odojčad i decu treba primeniti na svaka 72 časa.	Ne sme se premašiti maksimalna doza od 12 mg/kg na svaka 72 časa.
Novorođenčad rođena u terminu (od 15 do 27 dana)	Istu dozu u mg/kg kao za odojčad i decu treba primeniti na svakih 48 časova.	Ne sme se premašiti maksimalna doza od 12 mg/kg na svakih 48 časova.

Način primene

Lek je namenjen za intravensku primenu.

Lekovi koji sadrže flukonazol kao aktivnu supstancu mogu se primenjivati oralno ili putem intravenske infuzije, a način primene zavisi od kliničkog stanja pacijenata. Prilikom prelaska sa intravenskog na oralni način primene ili obrnuto, nema potrebe za promenom dnevne doze.

Intravensku infuziju treba primenjivati brzinom koja ne prelazi 10 mL/min. Flukonazol je rastvoren u 0,9% natrijum-hloridu. Svaka bočica od 100 mL rastvora za infuziju sadrži 15 mmol Na⁺ i 15 mmol Cl⁻. Pošto rastvor flukonazola sadrži natrijum hlorid, kod pacijenata kod kojih je ograničen unos natrijuma ili tečnosti, treba voditi računa o brzini primene infuzije.

Za uputstvo za rukovanje, videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, druge supstance iz grupe azola ili bilo koju od pomoćnih supstanci (videti odeljak Lista pomoćnih supstanci).

Istovremena primena terfenadina kontraindikovana je kod pacijenata koji primaju Difluzol u ponovljenim dozama od 400 mg dnevno ili većim, zasnovano na rezultatima studije interakcija pri ponovljenom doziranju. Istovremena primena drugih lekova za koje je poznato da produžavaju QT interval i koji se metabolišu putem citohroma P450 (CYP) 3A4, kao što su cisaprid, astemizol, pimozid, hinidin, eritromicin i amjodaron, kontraindikovana je kod pacijenata koji primaju flukonazol (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tinea capitis

Flukonazol je ispitivan u terapiji *tinea capitis* kod dece. Pokazano je da nije superioran u poređenju sa grizeofulvinom, dok je ukupni procenat uspešnosti iznosio manje od 20%. Stoga, Difluzol ne treba primenjivati u lečenju *tinea capitis*.

Kriptokokoza

Dokazi za efikasnost flukonazola u terapiji kriptokokoze druge lokalizacije (npr. plućna i kožna kriptokokoza) su ograničeni, što ograničava davanje preporuka za doziranje.

Duboke endemske mikoze

Dokazi za efikasnost flukonazola u terapiji drugih oblika endemske mikoze, kao što su *parakokcidioidomikoza*, *limfokutana sporotrihoza* i *histoplazmoza* su ograničeni, što sprečava davanje specifičnih preporuka za doziranje.

Renalni sistem

Difluzol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega (videti odeljak Doziranje i način primene).

Insuficijencija nadbubrežnih žlezda

Poznato je da primena ketokonazola dovodi do insuficijencije nadbubrežnih žlezda, i iako se retko javlja, može biti primenljivo i na flukonazol. Insuficijencija nadbubrežnih žlezda, koja se javlja prilikom istovremene primene flukonazola i prednizona opisana je u odeljku Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija u podnaslovu „*Uticaj flukonazola na druge lekove*“.

Hepatobilijarni sistem

Difluzol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre.

Difluzol se dovodi u vezu sa retkim slučajevima teške hepatotoksičnosti uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom, prvenstveno kod pacijenata sa teškim osnovnim oboljenjima. Nema jasnih dokaza da je hepatotoksičnost flukonazola uslovljena ukupnom dnevnom dozom, trajanjem terapije, polom ili starošću pacijenata. Hepatotoksičnost flukonazola je obično reverzibilna po prekidu terapije.

Pacijente kod kojih dođe do poremećaja funkcionalnih testova jetre tokom terapije flukonazolom treba pratiti da bi se prepoznao razvoj težeg oštećenja jetre.

Pacijente treba upoznati sa simptomima koji ukazuju na ozbiljan uticaj leka na jetru (značajna astenija, anoreksija, dugotrajna mučnina, povraćanje i žutica). Terapiju flukonazolom treba odmah obustaviti, a pacijent treba da se javi lekaru.

Kardiovaskularni sistem

Neki azoli, uključujući i flukonazol, dovedeni su u vezu sa produžetkom QT intervala na elektrokardiogramu. Tokom postmarketinškog praćenja zabeleženi su veoma retki slučajevi produženja QT intervala i *torsades de pointes* kod pacijenata koji su primali Difluzol. Ovi slučajevi uključivali su pacijente sa višestrukim faktorima rizika, kao što je strukturno oboljenje srca, poremećaj elektrolita i istovremena terapija, koji su mogli doprineti pojavi ovih promena.

Difluzol treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa predispozicijom aritmijskih stanja. Istovremena primena drugih lekova za koje je poznato da produžavaju QT interval i koji se metabolišu putem citohroma P450 (CYP) 3A4 je kontraindikovana (videti odeljke Kontraindikacije i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Halofantrin

Pokazano je da halofantrin produžava QTc interval u preporučenoj terapijskoj dozi, a supstrat je CYP3A4. Stoga, ne preporučuje se istovremena primena flukonazola i halofantrina (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Dermatološke reakcije

Pacijenti su retko razvijali ekfolijativne reakcije kože, kao što je *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksična epidermalna nekroliza tokom terapije flukonazolom. Pacijenti oboleli od AIDS-a imaju pojačanu sklonost ka razvoju teških kožnih reakcija na mnoge lekove. Ako se osip koji bi se mogao pripisati flukonazolu razvije kod pacijenta sa površinskom gljivičnom infekcijom, treba prekinuti dalju terapiju ovim lekom. Ako pacijenti sa invazivnom/sistemskom gljivičnom infekcijom razviju osip, treba ih pažljivo pratiti i prekinuti terapiju flukonazolom u slučaju pojave bulozne lezije ili eritema multiforme.

Preosetljivost

U retkim slučajevima prijavljena je anafilaksa (videti odeljak Kontraindikacije).

Citohrom P450

Flukonazol je snažan inhibitor CYP2C9 i umereni inhibitor CYP3A4. Flukonazol je takode inhibitor CYP2C19. Potrebno je pratiti pacijente lečene lekom Difluzol, koji su istovremeno lečeni lekovima sa malom terapijskom širinom, a koji se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Terfenadin

Potrebno je pažljivo pratiti istovremenu primenu flukonazola u dozama nižim od 400 mg dnevno sa terfenadinom (videti odeljke Kontraindikacije i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži 0,154 mmol natrijuma po mL. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovana je istovremena primena sledećih lekova:

Cisaprid: Postoje izveštaji o kardiološkim događajima, uključujući *torsades de pointes* kod pacijenata koji su istovremeno primali flukonazol i cisaprid. Kontrolisano ispitivanje je otkrilo da su istovremeno primenjeni flukonazol u dozi od 200 mg jednom dnevno i cisaprid u dozi od 20 mg četiri puta dnevno doveli do značajnog povećanja koncentracije cisaprida u plazmi i produženja QTc intervala. Istovremena terapija cisapridom i flukonazolom je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).

Terfenadin: Ispitivanja interakcija sprovedena su zbog pojave ozbiljnih srčanih aritmija koje su posledica produženja QTc intervala kod pacijenata koji su primali antigljivične lekove iz grupe azola zajedno sa terfenadinom. Jedno ispitivanje flukonazola primenjenog u dozi od 200 mg dnevno nije pokazalo produženje QTc intervala. Drugo ispitivanje sa dnevnim dozama flukonazola od 400 mg i 800 mg pokazalo je da flukonazol primenjen u dozi od 400 mg dnevno ili većoj značajno povećava koncentracije terfenadina u plazmi, kada se primene istovremeno. Kontraindikovana je kombinovana primena flukonazola u dozama od 400 mg i većim sa terfenadinom (videti odeljak Kontraindikacije). Istovremenu primenu flukonazola u dozama nižim od 400 mg dnevno sa terfenadinom potrebno je pažljivo pratiti.

Astemizol: Istovremena primena flukonazola i astemizola može smanjiti klirens astemizola. Kao rezultat toga, povećane koncentracije astemizola u plazmi mogu dovesti do produženja QT intervala i retko do pojave *torsade de pointes*. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i astemizola (videti odeljak Kontraindikacije).

Pimozid: Iako nije ispitivano *in vitro* ili *in vivo*, istovremena primena flukonazola i pimozida može dovesti do inhibicije metabolizma pimozida. Povećanje koncentracije pimozida u plazmi može dovesti do produženja QT intervala i retko do pojave *torsade de pointes*. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i pimozida (videti odeljak Kontraindikacije).

Hinidin: Iako nije ispitivano *in vitro* ili *in vivo*, istovremena primena flukonazola i hinidina može dovesti do inhibicije metabolizma hinidina. Primena hinidina povezana je sa produženjem QT intervala i retko sa pojavom *torsades de pointes*. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i hinidina (videti odeljak Kontraindikacije).

Eritromicin: Istovremena primena flukonazola i eritromicina ima potencijal da poveća rizik od kardiotoksičnosti (produženje QT intervala, *torsade de pointes*) i posledično da dovede do iznenadne srčane smrti. Kontraindikovana je istovremena primena flukonazola i eritromicina (videti odeljak Kontraindikacije).

Amjodaron: Istovremena primena flukonazola i amjodarona može dovesti do inhibicije metabolizma amjodarona. Primena amjodarona povezana je sa produženjem QT intervala. Istovremena upotreba amjodarona i flukonazola je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).

Istovremena primena sledećih lekova se ne preporučuje:

Halofantrin: Flukonazol može povećati koncentraciju halofantrina u plazmi usled inhibitornog efekta na CYP3A4. Istovremena primena flukonazola i halofantrina ima potencijal da poveća rizik od kardiotoksičnosti (produženi QT interval, *torsades de pointes*) i posledično da dovede do iznenadne srčane smrti. Ovu kombinaciju treba izbegavati (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Istovremena primena sledećih lekova zahteva oprez i prilagođavanje doze:

Uticaj drugih lekova na flukonazol

Rifampicin: Istovremena primena flukonazola i rifampicina dovela je do smanjenja PIK od 25% i 20% kraćeg poluvremena eliminacije flukonazola. Kod pacijenata koji istovremeno primaju rifampicin potrebno je razmotriti povećanje doze flukonazola.

Ispitivanja interakcija pokazala su da kada se flukonazol primenjuje oralno istovremeno sa hranom, cimetidinom, antacidima ili nakon totalnog zračenja tela radi transplantacije koštane srži, ne dolazi do klinički značajnog smanjenja resorpcije flukonazola.

Hidrohlortiazid: U studiji farmakokinetičke interakcije kod zdravih dobrovoljaca koji su uzimali flukonazol, istovremena primena ponovljenih doza hidrohlortiazida, dovela je do povećanja koncentracije flukonazola u plazmi za 40 %. Ovaj porast koncentracije ne zahteva nužno izmene u režimu doziranja flukonazola kod osoba koje istovremeno uzimaju i diuretike.

Uticaj flukonazola na druge lekove

Flukonazol je snažan inhibitor citohrom P450 (CYP) izoenzima 2C9 i umeren inhibitor CYP3A4. Takođe, flukonazol je inhibitor izoenzima CYP2C19. Pored dole navedenih zabeleženih/dokumentovanih interakcija, postoji rizik od povećanja koncentracija u plazmi drugih supstanci koje se metabolišu putem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, ukoliko se primene istovremeno sa flukonazolom. Zbog toga je ove kombinacije potrebno primenjivati sa oprezom, a pacijente pažljivo pratiti. Zbog dugog poluvremena eliminacije flukonazola, efekat flukonazola na inhibiciju enzima traje 4-5 dana nakon prekida terapije flukonazolom (videti odeljak Kontraindikacije).

Alfentanil: Tokom istovremene primene flukonazola (400 mg) i intravenskog alfentanila (20 mikrograma /kg) kod zdravih dobrovoljaca, PIK₁₀ alfentanila povećala se 2 puta, verovatno zbog inhibicije CYP3A4. Prilagodavanje doze alfentanila može biti potrebno.

Amitriptilin, nortriptilin: Flukonazol pojačava efekat amitriptilina i nortriptilina. Koncentracije 5-nortriptilina i/ili S-amitriptilina treba izmeriti na početku kombinovane terapije i nakon jedne nedelje. Ukoliko je potrebno, dozu amitriptilina/nortriptilina treba prilagoditi.

Amfotericin B: Istovremena primena flukonazola i amfotericina B kod inficiranih normalnih i imunosuprimiranih miševa dala je sledeće rezultate: mali aditivni antigljivični efekat kod sistemske infekcije sa *C. albicans*, bez interakcije kod intrakranijalne infekcije sa *Cryptococcus neoformans*, i antagonizam ova dva leka kod sistemske infekcije sa *Aspergillus fumigatus*. Klinički značaj rezultata dobijenih u ovim ispitivanjima nije poznat.

Antikoagulansi: Tokom postmarketinškog iskustva, kao i kod ostalih azola koji deluju antifungalno, zabeležene su epizode krvarenja (modrice, epistaksa, gastrointestinalno krvarenje, hematurija i melena), sa produžetkom protrombinskog vremena kod pacijenata koji primaju flukonazol istovremeno sa varfarinom. Protrombinsko vreme bilo je produženo do 2 puta tokom istovremene primene flukonazola i varfarina, verovatno zbog inhibicije metabolizma varfarina putem CYP2C9. Treba pažljivo pratiti protrombinsko vreme kod pacijenata koji primaju kumarinske ili indandionske antikoagulanse. Prilagodavanje doze varfarina može biti potrebno.

Benzodiazepini (kratkogdejtva), tj. midazolam, triazolam: nakon oralne primene midazolama, flukonazol je doveo do znatnog povećanja koncentracije midazolama i njegovog psihomotornog dejstva. Istovremena oralna primena 200 mg flukonazola i 7,5 mg midazolama dovela je do povećanja PIK midazolama za 3,7 puta i poluvremena eliminacije za 2,2 puta. Flukonazol u dozi od 200 mg dnevno, primenjen istovremeno sa 0,25 mg triazolama, oralno, povećao je PIK triazolama za 4,4 puta, a poluvreme eliminacije za 2,3 puta. Potencirani i produženi efekti triazolama zabeleženi su prilikom istovremene terapije flukonazolom. Ako je neophodna istovremena terapija benzodiazepinima kod pacijenata koji primaju flukonazol, treba razmisliti o smanjenju doze benzodiazepina, a pacijente treba pratiti.

Karbamazepin: Flukonazol inhibira metabolizam karbamazepina i zabeleženo je povećanje koncentracije karbamazepina u serumu od 30%. Postoji rizik od razvoja toksičnosti karbamazepina. Prilagodavanje doze karbamazepina može biti potrebno u zavisnosti od izmerene koncentracije/efekta leka.

Blokatori kalcijumskih kanala: Određeni antagonisti kalcijumskih kanala (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil i felodipin) metabolišu se putem CYP3A4. Flukonazol ima potencijal da dovede do povećanja sistemske izloženosti antagonistima kalcijumskih kanala. Preporučuje se često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih događaja.

Celekoksib: Tokom istovremene terapije flukonazolom (200 mg dnevno) i celekoksibom (200 mg), C_{max} i PIK celekoksiba su se povećale, za 68% odnosno 134%. Kada se kombinuje sa flukonazolom, može biti potrebno smanjenje doze celekoksiba za polovinu.

Ciklofosamid: Kombinovana terapija ciklofosamidom i flukonazolom dovodi do povećanja bilirubina i kreatinina u serumu. Ova kombinacija može se primenjivati uz pojačan oprez zbog rizika od povećanja bilirubina i kreatinina u serumu.

Fentanil: Zabeležen je jedan smrtni slučaj intoksikacije fentanilom usled moguće interakcije između fentanila i flukonazola. Pored toga, pokazano je kod zdravih dobrovoljaca da flukonazol značajno odlaže eliminaciju fentanila. Povećana koncentracija fentanila može dovesti do depresije disanja. Pacijente je potrebno pažljivo pratiti zbog potencijalnog rizika od depresije disanja. Prilagođavanje doze fentanila može biti potrebno.

Inhibitori HMG-CoA reduktaze: Rizik od miopatije i rabdomiolize raste kada se flukonazol primenjuje sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze koji se metabolišu putem CYP3A4, kao što su atorvastatin i simvastatin, ili putem CYP2C9, kao što je fluvastatin. Ukoliko je istovremena terapija neophodna, pacijenta treba pratiti u cilju otkrivanja simptoma miopatije i rabdomiolize i treba pratiti nivo kreatin kinaze. Primenu inhibitora HMG-CoA reduktaze treba prekinuti ukoliko je zabeleženo značajno povećanje vrednosti kreatin kinaze ili ukoliko je miopatija/rabdomioliza dijagnostikovana ili se sumnja na nju.

Imunosupresivi (tj. ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol značajno povećava koncentraciju i PIK ciklosporina. Tokom istovremene primene flukonazola u dozi od 200 mg dnevno i ciklosporina (2,7 mg/kg/dnevno), zabeleženo je povećanje PIK ciklosporina od 1,8 puta. Ova kombinacija može se primenjivati uz smanjenje doze ciklosporina, u zavisnosti od koncentracije ciklosporina.

Everolimus: Iako nije ispitivano *in vivo* ili *in vitro*, flukonazol može dovesti do povećanja koncentracije everolimusa u serumu putem inhibicije CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol povećava koncentracije sirolimusa u plazmi, pretpostavlja se zbog inhibicije metabolizma sirolimusa putem CYP3A4 i P-glikoproteina. Ova kombinacija može se primenjivati uz prilagođavanje doze sirolimusa, u zavisnosti od efekta/izmerene koncentracije.

Takrolimus: Flukonazol može povećati koncentracije oralno primenjenog takrolimusa u serumu do 5 puta, zbog inhibicije metabolizma takrolimusa putem CYP3A4 u crevima. Kada je takrolimus primenjen intravenski, nisu zabeležene značajne farmakokinetičke promene. Povećanje koncentracije takrolimusa povezano je sa slučajevima nefrotoksičnosti. Dozu oralno primenjenog takrolimusa potrebno je smanjiti u zavisnosti od njegove koncentracije.

Losartan: Flukonazol inhibira metabolizam losartana do njegovog aktivnog metabolita (E-31 74), koji je odgovoran za veći deo antagonizma angiotenzin II-receptora koji se javlja tokom terapije losartanom. Potrebno je stalno praćenje krvnog pritiska kod pacijenata.

Metadon: Flukonazol može povećati koncentraciju metadona u serumu. Prilagođavanje doze metadona može biti potrebno.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi: C_{max} i PIK flurbiprofena povećali su se za 23% odnosno 81%, kada je flurbiprofen primenjen istovremeno sa flukonazolom, u poređenju sa samostalno primenjenim flurbiprofenom. Slično tome, C_{max} i PIK farmakološki aktivnog izomera [S-(+)-ibuprofena] povećani su za 15% odnosno 82% kada je flukonazol primenjen sa ibuprofenom racematom (400 mg) u poređenju sa samostalno primenjenim ibuprofenom racematom.

Iako nije posebno ispitivano, flukonazol potencijalno može povećati sistemsku izloženost drugim NSAID koji se metabolišu putem CYP2C9 (npr. naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Preporučuje se

često praćenje u cilju otkrivanja neželjenih događaja i toksičnosti povezanih sa NSAIL. Prilagođavanje doze NSAIL može biti potrebno.

Fenitoin: Flukonazol inhibira hepatički metabolizam fenitoina. Istovremena ponovljena primena 200 mg flukonazola i 250 mg fenitoina intravenski dovela je do povećanja PIK_{24} fenitoina za 75% i C_{min} za 128%. Prilikom istovremene primene potrebno je pratiti serumsku koncentraciju fenitoina da bi se izbegla toksičnost fenitoina.

Prednizon: Objavljen je izveštaj o slučaju kod jednog pacijenta sa transplantacijom jetre, lečenim prednizonom, kod koga se javila akutna insuficijencija kore nadbubrežnih žlezda, kada je prekinuta tromesečna terapija flukonazolom. Pretpostavlja se da je prekid terapije flukonazolom izazvao pojačanu CYP3A4 aktivnost koja je dovela do povećanja metabolizma prednizona. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata na dugotrajnoj terapiji flukonazolom i prednizonom, prilikom prekida terapije flukonazolom, zbog moguće pojave insuficijencije kore nadbubrežnih žlezda.

Rifabutin: Flukonazol povećava koncentracije rifabutina u serumu, što dovodi do povećanja PIK rifabutina za do 80%. Postoje izveštaji o uvećanju kod pacijenata koji su istovremeno primali flukonazol i rifabutin. Kod kombinovane terapije treba imati u vidu simptome toksičnosti rifabutina.

Sakvinavir: Flukonazol povećava PIK i C_{max} sakvinavira za, redom, 50% i 55%, zbog inhibicije metabolizma sakvinavira u jetri od strane CYP3A4 i inhibicije P-glikoproteina. Interakcija sa sakvinavirom/ritonavirrom nije ispitivana i možda je treba podrobnije ispitati. Prilagođavanje doze sakvinavira može biti potrebno.

Sulfoniluree: Pokazano je da flukonazol produžava poluvreme eliminacije iz seruma istovremeno primenjenih oralnih sulfonilurea (npr. hlorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) kod zdravih dobrovoljaca. Često praćenje koncentracije glukoze u krvi i odgovarajuće smanjenje doze sulfoniluree preporučuje se prilikom istovremene primene.

Teofilin: U jednom placebo-kontrolisanom ispitivanju interakcije, davanje 200 mg flukonazola tokom 14 dana dovelo je do 18% smanjenja prosečne brzine eliminacije teofilina iz plazme. Pacijente koji primaju visoke doze teofilina ili koji su inače izloženi visokom riziku od toksičnosti teofilina treba pratiti ako istovremeno uzimaju i flukonazol da bi se prepoznali znaci toksičnosti teofilina. Ako se znaci toksičnosti razviju, terapiju treba podesiti na odgovarajući način.

Vinka alkaloidi: Iako nije ispitivano, flukonazol može povećati koncentracije vinka alkaloida u plazmi (npr. vinkristin i vinblastin) i dovesti do pojave neurotoksičnosti, koja se verovatno javlja zbog inhibitornog efekta na CYP3A4.

Vitamin A: Na osnovu izveštaja o slučaju jednog pacijenta koji je primao kombinovanu terapiju sa *all-trans*-retinoinskom kiselinom (kiselni oblik vitamina A) i flukonazolom, došlo je do razvoja neželjenih dejstava povezanih sa CNS-om, u obliku pseudotumora *cerebri*, koji je nestao nakon prekida terapije flukonazolom.

Ova kombinacija se može koristiti, ali treba imati u vidu incidenciju neželjenih dejstava povezanih sa CNS-om.

Vorikonazol: (CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 inhibitor): Istovremena primena oralnog vorikonazola (400 mg na svakih 12 sati tokom 1 dana, a zatim 200 mg na svakih 12 sati tokom 2,5 dana) i oralnog flukonazola (400 mg 1. dana, a zatim 200 mg na svaka 24 sata tokom 4 dana) kod 8 zdravih ispitanika muškog pola dovela je do povećanja C_{max} i PIK vorikonazola za prosečno, 57% (90% interval pouzdanosti: 20%, 107%) odnosno 79% (90% interval pouzdanosti: 40%, 128%). Nije dokazano da će smanjenje doze i/ili učestalosti doziranja vorikonazola i flukonazola dovesti do nestanka ovog efekta. Praćenje neželjenih događaja povezanih sa vorikonazolom preporučuje se ukoliko se vorikonazol primenjuje sekvencijalno nakon flukonazola.

Zidovudin: Flukonazol povećava Cmax i PIK zidovudina za, 84% odnosno 74%, zbog smanjenja klirensa oralnog zidovudina za približno 45%. Takođe, poluvreme eliminacije zidovudina je produženo za oko 128% nakon kombinovane terapije sa flukonazolom. Potrebno je pratiti pacijente koji primaju ovu kombinaciju u cilju otkrivanja neželjenih reakcija povezanih sa zidovudinom. Može se razmotriti smanjenje doze zidovudina.

Azitromicin: U otvorenom, randomizovanom, trostruko unakrsnom ispitivanju na 18 zdravih dobrovoljaca procenjivano je dejstvo jedne oralne doze azitromicina od 1200 mg na farmakokinetiku jedne oralne doze flukonazola od 800 mg, kao i dejstvo flukonazola na farmakokinetiku azitromicina. Nije bilo značajnih farmakokinetičkih interakcija između flukonazola i azitromicina.

Oralni kontraceptivi: Sprovedene su dve farmakokinetičke studije sa kombinovanim oralnim kontraceptivima i istovremenom primenom višestrukih doza flukonazola. Nije bilo relevantnog dejstva na nivoe hormona u studiji gde je korišćeno 50 mg flukonazola, dok je pri dozi od 200 mg dnevno, PIK etinil-estradiola bila povećana za 40%, a levonorgestrela za 24%. Prema tome, nije verovatno da će upotreba flukonazola u višestrukim dozama imati dejstva na efikasnost kombinovane oralne kontraceptivne terapije.

Ivakaftor: Prilikom istovremene primene sa ivakaftorom, potencijatorom CFTR (regulator transmembranske provodljivosti u cističnoj fibrozi, eng. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), izloženost ivakaftoru je povećana 3 puta, a izloženost hidroksimetil-ivakaftoru (M1) 1,9 puta. Kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji umerenim CYP3A inhibitorima, kao što su flukonazol i eritromicin, preporučuje se smanjenje doze ivakaftora na 150 mg jednom dnevno.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje izveštaji o višestrukim kongenitalnim anomalijama (uključujući brahicefaliju, displaziju uha, gigantsku anteriornu fontanelu, femoralnu anteverziju i radio-humeralnu sinostozu) kod odojčadi čije su majke lečene najmanje tri ili više meseci sa visokim dozama (400-800 mg dnevno) flukonazola zbog kokcidiomikoze. Veza između primene flukonazola i ovih događaja nije jasna.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka).

Podaci dobijeni za nekoliko stotina trudnica koje su tokom prvog trimestra trudnoće bile lečene standardnim dozama (<200 mg dnevno) flukonazola, primenjenog kao pojedinačna ili ponovljena doza, ne pokazuju povećani rizik od neželjenih dejstava na fetus.

Flukonazol u standardnim dozama i kratkoročnim terapijama ne treba primenjivati u trudnoći, izuzev ukoliko je to nedvosmisleno neophodno.

Flukonazol u visokim dozama i/ili produženim terapijskim režimima ne sme se primenjivati u trudnoći, izuzev u slučaju potencijalno životno-ugrožavajućih infekcija.

Dojenje

Flukonazol prelazi u mleko i dostiže koncentracije niže od onih u plazmi. Dojenje se može nastaviti nakon pojedinačne primene standardne doze od 200 mg flukonazola ili manje. Dojenje se ne preporučuje nakon ponovljene primene ili nakon visoke doze flukonazola.

Plodnost

Flukonazol nije uticao na plodnost mužjaka ili ženki pacova (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka Difluzol na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti na potencijalnu pojavu vrtoglavice ili konvulzija (videti odeljak Neželjena dejstva) dok uzimaju Difluzol i treba ih savetovati da ne upravljaju vozilima ili rukuju mašinama ukoliko se javi bilo koji od ovih simptoma.

Neželjena dejstva

Najčešće (>1/10) prijavljene neželjene reakcije su glavobolja, bol u stomaku, dijareja, mučnina, povraćanje, povećane vrednosti alanin-aminotransferaze, aspartat-aminotransferaze i alkalne-fosfataze u krvi, kao i osip.

Sledeće neželjene reakcije zabeležene su i prijavljene tokom terapije lekom Difluzol sa sledećom učestalošću: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$), nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Česte	Povremene	Retke
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija	Agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija
Poremećaji imunskog sistema			Anafilaksa
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit	Hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija
Psihijatrijski poremećaji		Pospanost, nesanica	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Konvulzije, parestezija, vrtoglavica, poremećaj ukusa	Tremor
Poremećaji uha i labirinta		Vertigo	
Kardiološki poremećaji			<i>Torsades de pointes</i> (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), produženje QT intervala (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)

Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol, povraćanje, dijareja, mučnina	Opstipacija, dispepsija, gasovi, suvoća usta	
Hepatobilijarni poremećaji	Povećan nivo alanin aminotranferaze (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), povećan nivo aspartat aminotranferaze (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), povećan nivo alkalne fosfataze u krvi (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)	Holestaza (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), žutica (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), povećanje nivoa bilirubina (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)	Insuficijencija jetre (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), hepatocelularna nekroza (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), hepatitis (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), hepatocelularno oštećenje (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)	Erupcija izazvana lekom* (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), urtikarija (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), pruritus, pojačano znojenje	Toksična epidermalna nekroliza (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), ekfolijativni dermatitis, angioedem, edem lica, alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mijalgija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Zamor, slabost, astenija, groznica	

* uključujući reakciju na koži koja se javlja uvek na istoj lokalizaciji pri ponovljenoj primeni leka (eng. *fixed drug eruption*)

Pedijatrijska populacija

Obrazac i učestalost neželjenih reakcija i laboratorijskih poremećaja zabeleženih tokom kliničkih ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji su slični onima zabeleženim kod odraslih osoba.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Zabeleženi su slučajevi predoziranja lekom Difluzol i istovremeno su zabeležene halucinacije i paranoidno ponašanje. U slučaju predoziranja, treba primeniti simptomatsku terapiju (uz suportivne mere i ispiranje želuca ako je to neophodno). Flukonazol se uglavnom izlučuje putem urina; forsirana diureza bi verovatno ubrzala eliminaciju. Tročasovna dijaliza smanjuje nivoe u plazmi za oko 50%.

Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid
Voda za injekcije

Inkompatibilnost

Ovaj lek ne sme se mešati sa drugim lekovima.

Rok upotrebe

Jedna (1) godina.
Proizvod je za jednokratnu upotrebu.
Nakon otvaranja lek upotrebiti odmah.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C. Ne zamrzavati.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od bezbojnog stakla tipa I sa čepom od sive brombutil gume i *flip-off* zatvaračem (aluminijumskim prstenom i belim poklopca od polipropilena).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu (100 mL) i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Iako nisu zabeležene specifične inkompatibilnosti, ne preporučuje se mešanje sa bilo kojim drugim lekom pre infuzije.

Rastvor za infuziju je samo za jednokratnu primenu.

Vizuelno treba pregledati da li u rastvoru postoje čestice ili promena boje pre upotrebe. Rastvor treba upotrebiti samo ukoliko je bistar i bez prisutnih čestica.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.