



PROPRIETARY NAME (AND DOSAGE FORM)

DIFLUCAN TABLETS 200mg

COMPOSITION
Diflucan (fluconazole) is a bis-triazole: 2-(2,4-Difluorophényl)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol. Fluconazole is a white to off-white crystalline powder which is sparingly soluble in water and saline. It has a molecular weight of 306,3.

Each Diflucan tablet 200 mg contains 200 mg fluconazole. Diflucan tablets contain the following inactive ingredients: Microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate anhydrous, povidone, croscarmellose sodium, FD&C Red No. 40 aluminium lake dye and magnesium stearate.

PHARMACOLOGICAL CLASSIFICATION
A.20.2.2 Fungicides.
PHARMACOLOGICAL ACTION
Fluconazole, a member of the triazole antifungal agents, is an inhibitor of fungal sterol synthesis. After oral administration in adults, fluconazole is well absorbed with systemic bioavailability being over 90%. Peak plasma concentrations in the fasting state occur between 0.5 and 1.5 hours post dose with a plasma elimination half-life of approximately 30 hours. Plasma protein binding is low (12%).

Pharmacokinetic studies performed in children have shown that fluconazole is cleared faster than in adults, with a half-life of 23 hours. The volume of distribution of fluconazole in children under 1 year of age (950 ml/kg) is higher than in adults (700 ml/kg). Accumulation on multiple daily dosing is therefore less and steady-state plasma levels are achieved faster than in adults.

In neonates, the half lives determined over the first 2 weeks of life are considerably longer than adult values with a mean of 74 hours at Day 1 and 47 hours at Day 13 of life. The volume of distribution is about 1200 ml/kg in neonates. The major route of excretion is renal with approximately 80% of the administered dose appearing in the urine as unchanged drug. Fluconazole clearance is proportional to creatinine clearance. There is no evidence of circulating metabolites, but accumulation is significant over 15 days and concentrations may rise 2-3 fold. The long plasma elimination half-life (approximately 30 hours) provides the basis for once daily dosing in the treatment of systemic conditions and single dose therapy for vaginal candidiasis.

There have been reports of cases of superinfection with *Candida* species other than *C. albicans*, which are often inherently not susceptible to fluconazole (e.g., *Candida krusei*). Such cases may require alternative antifungal therapy. Fluconazole is highly specific for fungal cytochrome P-450 dependent enzymes. Fluconazole has been shown not to affect testosterone plasma concentrations in males or steroid concentrations in females of child-bearing age.

INDICATIONS
Once the results of cultures and other laboratory studies become available, anti-infective therapy should be adjusted accordingly. Fluconazole is indicated for the treatment of the following conditions:

- Cryptococcal meningitis and maintenance therapy to prevent relapse of cryptococcal disease in patients with AIDS
- Systemic candidiasis
- Oropharyngeal and oesophageal candidiasis
- Prevention of fungal infections in patients with malignancy who are pre-disposed to such infections as a result of cytotoxic chemotherapy and radiotherapy

CONTRAINDICATIONS
Fluconazole should not be used in patients with known sensitivity to the medicine or to related azole compounds. Co-administration of terfenadine is contraindicated in patients receiving fluconazole at multiple doses of 400 mg per day or higher based upon results of a multiple dose interaction study. (See Interactions section) Co-administration of cisapride is contraindicated in patients receiving fluconazole. Pregnancy. Lactation, as fluconazole is found in breast milk at concentrations similar to plasma.

WARNINGS
Use during pregnancy and lactation
There are no adequate and well controlled studies which assessed the safety of fluconazole treatment in pregnant women. There have been reports of congenital abnormalities in infants whose mothers were treated with fluconazole. The relationship between fluconazole use and these events is unclear.

Effects on ability to drive and use machines
Experience with fluconazole indicates that therapy is unlikely to impair a patient's ability to drive or use machinery.

Hepatic function
Fluconazole has been associated with cases of serious hepatic toxicity including fatalities, primarily in patients with serious underlying medical conditions. In cases of fluconazole-associated hepatotoxicity, no obvious relationship to total daily dose, duration of therapy, sex or age of patient has been observed. Hepatotoxicity may be reversible on discontinuation of therapy. Patients who develop abnormal liver function tests during fluconazole therapy should be monitored for the development of more serious hepatic injury. Fluconazole should be discontinued if clinical signs or symptoms consistent with liver disease develop that may be attributable to fluconazole.

Patients have less frequently developed pruritus, rashes, urticaria, angioedema, dry skin, abnormal odour, exfoliative cutaneous reactions, such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during treatment with fluconazole. AIDS patients are more prone to the development of severe cutaneous reaction to many drugs. If patients with invasive/systemic fungal infections develop rashes, they should be monitored closely and fluconazole discontinued if bullous lesions or erythema multiforme develop.

The co-administration of fluconazole at doses lower than 400 mg per day with terfenadine should be carefully monitored. (See Interactions section)

Dosage in patients with impaired renal function
Fluconazole is cleared primarily by renal excretion as unchanged drug. No adjustments in single dose therapy are necessary. Multiple-dose therapy should be carefully monitored in patients with renal impairment. In patients with impaired renal function, an initial dose of 50 to 400 mg should be given. After the loading dose, the daily dose (according to indication) should be based on the following table:

DOSAGE AND ADMINISTRATION	
DIFLUCAN	
Creatinine Clearance (ml/min)	Percent of Recommended Dose
>50	100%
≤50	50%
Regular haemodialysis	One recommended dose after each dialysis

These are suggested dose adjustments based on pharmacokinetics following administration of multiple doses. Further adjustment may be needed depending upon clinical condition. When serum creatinine is the only measure of renal function available, the following formula (based on sex, weight, and age of the patient) should be used to estimate the creatinine clearance:

Males :	Weight (kg) x (140 minus age) 72 x serum creatinine (mg/dl)
Females :	0.85 x above value

DOSAGE AND DIRECTIONS FOR USE
The daily dose of fluconazole should be based on the nature and severity of the fungal infection.

Therapy for those types of infections requiring multiple dose treatment should be continued until clinical parameters or laboratory tests indicate that active fungal infection has subsided.

An inadequate period of treatment may lead to recurrence of active infection. Patients with AIDS and cryptococcal meningitis or recurrent oropharyngeal candidiasis usually require maintenance therapy to prevent relapse.

- Use in Adults**
- For cryptococcal meningitis the usual dose is 400 mg on the first day followed by 200 mg once daily. Depending on the clinical response of the patient this dose may be increased to 400 mg daily. Usually, duration of treatment for cryptococcal meningitis is 6-8 weeks.
 - For the prevention of relapse of cryptococcal meningitis in patients with AIDS, after the patient received a full course of primary therapy, fluconazole may be administered at a daily dose of 100 to 200 mg.
 - For systemic candidiasis the usual dose is 400 mg on the first day followed by 200 mg daily. Depending on the clinical response, the dose may be increased to 400 mg daily. Duration of treatment is based upon the clinical response.
 - For oropharyngeal candidiasis, the usual dose is 50 to 100 mg once daily for 7-14 days. If necessary, treatment can be continued for longer periods in patients with severely compromised immune function.
 - For the prevention of relapse of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS, after the patient receives a full course of primary therapy, fluconazole may be administered at a 150 mg once weekly dose.
 - For oesophageal candidiasis, the recommended dose is 200 mg on the first day, followed by 100 mg to 200 mg once daily. Doses up to 400 mg/day may be used, based on medical judgment of the patient's response to therapy. Patients with oesophageal candidiasis should be treated for a minimum of three weeks and for at least two weeks following resolution of symptoms.
 - The recommended fluconazole dosage for the prevention of candidiasis is 50 mg to 400 mg once daily, based on the patients risk for developing



fungal infection. For patients at high risk of systemic infection e.g. patients who are anticipated to have profound or prolonged neutropenia, a dose of 400 mg once daily has been used. Fluconazole administration should start several days before the anticipated onset of neutropenia and continue for 7 days after the neutrophil count rises above 1000 cells per mm³.

Use in Elderly
Where there is no evidence of renal impairment, normal dosage recommendations should be adopted.

SIDE-EFFECTS AND SPECIAL PRECAUTIONS
The commonest side-effects associated with fluconazole are:

Central and Peripheral Nervous System: Headache.

Dermatologic: Rash. If a rash develops which is considered attributable to fluconazole, further treatment with this agent should be stopped.

Gastrointestinal: Nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea and flatulence.

In some patients, particularly those with serious underlying diseases such as AIDS and cancer, abnormalities of hepatic, renal and haematological function have been observed during treatment with fluconazole (see "Warnings").

Liver/Biliary: Hepatic toxicity including rare cases of fatalities, elevated alkaline phosphatase, elevated bilirubin, elevated SGOT, elevated SGPT.

Other side-effects include:

Central and Peripheral Nervous System: Dizziness, seizures, hyperkinesia, hypertonia, vertigo.

Dermatologic: Alopecia, exfoliative skin disorders including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (See "Warnings").

Gastrointestinal: Dyspepsia.

Haematopoietic and Lymphatic: Leucopenia including neutropenia and agranulocytosis, thrombocytopenia.

Immunologic: Anaphylaxis (including angioedema, face edema, pruritus).

Liver/Biliary: Hepatic failure, hepatitis, hepatocellular necrosis, jaundice.

Metabolic/Nutritional: Hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypokalemia, thirst, polyuria.

Psychiatric: Insomnia, nervousness.

Reproductive: Female sexual dysfunction, intermenstrual bleeding, leukorrhoea and menorrhagia.

Body as a whole: Fatigue, malaise, rigors, flushing.

Other senses: Taste perversion, abnormal vision.

Interactions
Fluconazole has been shown to prolong prothrombin times in subjects receiving warfarin. In post-marketing experience, bleeding events (bruising, epistaxis, gastrointestinal bleeding, hematuria, and melena) have been reported, in association with increases in prothrombin time in patients receiving fluconazole concurrently with warfarin. In concomitant treatment with fluconazole and coumarin medicines the dose of anticoagulant should be carefully titrated and the prothrombin time should be carefully monitored. Particular attention should be paid to such patients requiring minor oral surgery and dental procedures.

Benzodiazepines (Short Acting): Following oral administration of midazolam, fluconazole resulted in substantial increases in midazolam concentrations and psychomotor effects. This effect on midazolam appears to be more pronounced following oral administration of fluconazole than with fluconazole administered intravenously. If concomitant benzodiazepine therapy is necessary in patients being treated with fluconazole, consideration should be given to decreasing the benzodiazepine dosage, and the patients should be appropriately monitored.

Fluconazole has been shown to prolong the serum half-life of concomitantly administered oral sulphonylureas.

No clinically significant interactions have been seen with co-administration of oral contraceptives, or cimetidine. No adverse effect has been seen on endogenous steroid levels or on ACTH stimulated cortisol response. A kinetic study in renal transplant patients found fluconazole 200 mg daily to slowly increase cyclosporin concentrations. However, in another multiple dose study with 100 mg daily, fluconazole did not affect cyclosporin levels in patients with bone marrow transplants. Cyclosporin plasma concentration monitoring in patients receiving fluconazole is recommended.

Co-administration of multiple doses of hydrochlorothiazide may increase the plasma concentrations of fluconazole. Concomitant administration of Diflucan and phenytoin may increase the levels of phenytoin to a clinical significant degree.

Concomitant administration of fluconazole and theophylline may increase the risk of theophylline toxicity due to a fluconazole induced decrease in plasma theophylline clearance.

Concomitant administration of Diflucan and rifampicin has resulted in a 25% decrease in the AUC and 20% shorter half-life of fluconazole.

Zidovudine: Two kinetic studies resulted in increased levels of zidovudine most likely caused by the decreased conversion of zidovudine to its major metabolite. One study determined zidovudine levels in AIDS or ARC patients before and following fluconazole 200 mg daily for 15 days. There was a significant increase in zidovudine AUC (20%). A second randomised, two-period, two-treatment, cross-over study examined zidovudine levels in HIV patients. On two occasions, 21 days apart, patients received zidovudine 200 mg every eight hours either with or without fluconazole 400 mg daily for seven days. The AUC of zidovudine significantly increased (74%) during co-administration with fluconazole. Patients receiving this combination should be monitored for the development of zidovudine-related adverse reactions.

Terfenadine: Because of the occurrence of serious cardiac dysrhythmic secondary to prolongation of the QTc interval in patients receiving azole antifungals in conjunction with terfenadine, interaction studies have been performed. One study at a 200 mg daily dose of fluconazole failed to demonstrate a prolongation in QTc interval. Another study at a 400 mg and 800 mg daily dose of fluconazole demonstrated that fluconazole taken in doses of 400 mg per day or greater significantly increases plasma levels of terfenadine when taken concomitantly. The combined use of fluconazole at doses of 400 mg or greater is contraindicated (See contraindications). The co-administration of fluconazole at doses lower than 400 mg per day with terfenadine should be carefully monitored.

Cisapride: There have been reports of cardiac events including torsade de pointes in patients to whom fluconazole and cisapride were coadministered. Co-administration of cisapride is contraindicated in patients receiving fluconazole.

Rifabutin: There have been reports that an interaction exists when fluconazole is administered concomitantly with rifabutin, leading to increased serum levels of rifabutin. There have been reports of uveitis in patients to whom fluconazole and rifabutin were coadministered. Patients receiving rifabutin and fluconazole concomitantly should be carefully monitored.

Tacrolimus: There have been reports that an interaction exists when fluconazole is administered concomitantly with tacrolimus, leading to increased serum levels of tacrolimus. There have been reports of nephrotoxicity in patients to whom fluconazole and tacrolimus were coadministered. Patients receiving tacrolimus and fluconazole concomitantly should be carefully monitored for changes in plasma concentrations of tacrolimus and/or nephrotoxicity.

The use of fluconazole in patients concurrently taking astemizole or other medicines metabolised by the cytochrome P-450 system may be associated with elevations in serum levels of these medicines. In the absence of definitive information, caution should be used when coadministering fluconazole. Patients should be carefully monitored. (See warnings)

KNOWN SYMPTOMS OF OVERDOSAGE AND PARTICULARS OF ITS TREATMENT

There have been reports of overdose with fluconazole and in one case a 42-year-old patient infected with HIV developed hallucinations and exhibited paranoid behaviour after reportedly ingesting 8200 mg of fluconazole. The patient was admitted to hospital and his condition resolved within 48 hours.

In the advent of overdose, symptomatic treatment (with supportive measures and gastric lavage if necessary) may be adequate. Fluconazole is largely excreted in the urine; forced diuresis would probably increase the elimination rate. A three hour haemodialysis session decreases plasma levels by approximately 50%.

IDENTIFICATION
Pink trapezoidal tablets engraved with 'DIFLUCAN' and '200' on the front and 'ROERIG' on the back.

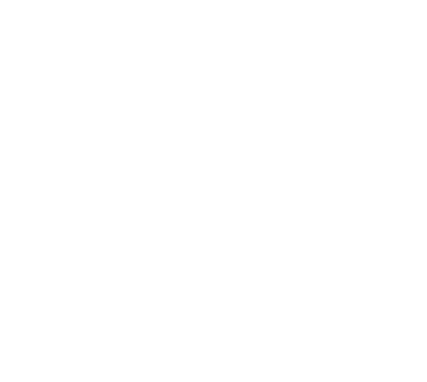
PRESENTATION
Blue-white HDPE bottles containing 28 tablets.

STORAGE INSTRUCTIONS
Store below 30°C. Keep out of reach of children.

REGISTRATION NUMBER
35/20.2.2/0187

NAME AND BUSINESS ADDRESS OF APPLICANT
Pfizer Laboratories (Pty) Ltd
102 Rivonia Road
SANDTON
2196

DATE OF PUBLICATION OF THIS PACKAGE INSERT
November 2003



RÉSERVÉ EXCLUSIVEMENT AU PROGRAMME DE DON DE DIFLUCAN

CLASSEMENT
Tableau 4.

DÉNOMINATION COMMERCIALE (ET FORME PHARMACEUTIQUE)
DIFLUCAN COMPRIMÉS 200 mg

COMPOSITION
Diflucan (fluconazole) est un bis-triazole : 2-(2,4-difluorophényl)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol. Le fluconazole est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé modérément soluble dans l'eau et dans le soluté physiologique. Il a une masse moléculaire de 306,3. Chaque comprimé de Diflucan 200 mg contient 200 mg de fluconazole.

Les comprimés de Diflucan contiennent les principes non-actifs suivants : cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium anhydre, polyvidone, croscarmellosse sodique, laque d'aluminium au rouge allura AC (E129 ou FCC n°40) et stéarate de magnésium.

CLASSE PHARMACOLOGIQUE
A.20.2.2 Antifongiques.

ACTION PHARMACOLOGIQUE
Le fluconazole est un agent antioxygène triazolé inhibant la synthèse des stéroïls fongiques.

Après administration par voie orale chez l'adulte, le fluconazole est bien absorbé et présente une biodisponibilité systémique supérieure à 90 %. Les pics de concentration plasmatique à jeun surviennent entre 0,5 et 1,5 heure après l'administration avec une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 30 heures. La liaison aux protéines est faible (12 %).

Les études pharmacocinétiques ont montré que le fluconazole est éliminé plus rapidement chez l'enfant que chez l'adulte, avec une demi-vie de 23 heures. Le volume de distribution du fluconazole chez l'enfant âgé de moins d'un an (950 ml/kg) est plus élevé que chez l'adulte (700 ml/kg). En conséquence, l'accumulation résultant de doses quotidiennes multiples est plus faible et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes plus rapidement que chez l'adulte.

Chez le nouveau-né, les demi-vies déterminées au cours des deux semaines suivant la naissance sont considérablement plus longues que chez l'adulte, avec une moyenne de 74 heures au jour 1 et de 47 heures au jour 13. Le volume de distribution est d'environ 1200 ml/kg chez les nouveau-nés.

Le fluconazole s'élimine essentiellement par voie rénale et 80 % de la dose administrée se retrouvent dans les urines sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à celle de la créatinine. Il n'y a aucun signe de métabolites circulants, mais l'accumulation sur quinze jours est considérable et les concentrations peuvent doubler ou tripler.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique (30 heures environ) permet une administration sériée pour le traitement des affections systémiques et un traitement à dose unique pour la candidose vaginale.

Des cas de surinfection ont été signalés avec des espèces *Candida* autres que *C. albicans*, qui sont souvent par nature non sensibles au fluconazole (telles que *Candida krusei*). Ces cas peuvent nécessiter un autre traitement antifongique.

Le fluconazole est hautement spécifique des enzymes dépendantes du cytochrome P-450 fongique. Des études ont montré que le fluconazole n'affecte ni les concentrations plasmatiques en testostérone chez les sujets de sexe masculin, ni les concentrations en stéroïdes chez les femmes en âge de procréer.

INDICATIONS
Le traitement anti-infectieux doit être ajusté en fonction des résultats des cultures et autres analyses de laboratoire une fois que ils sont disponibles.

A kinetic study in renal transplant patients found fluconazole 200 mg daily to slowly increase cyclosporin concentrations. However, in another multiple dose study with 100 mg daily, fluconazole did not affect cyclosporin levels in patients with bone marrow transplants. Cyclosporin plasma concentration monitoring in patients receiving fluconazole is recommended.

- méningite cryptococcalle et thérapie d'entretien pour prévenir une rechute de la maladie cryptococcalle chez les patients atteints du SIDA ;
- candidose systémique ;
- candidose oropharyngée et œsophagienne ;
- prévention des infections fongiques chez les patients atteints d'un maléigne et suivant une radiothérapie ou une chimiothérapie cytotoxique les prédisposant à de telles infections.

CONTRE-INDICATIONS
Le fluconazole ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une sensibilité connue au médicament ou à des composés azolés apparentés. La coadministration de terfenadine est contre-indiquée chez les patients recevant du fluconazole à raison de plusieurs doses supérieures ou égales à 400 mg par jour, d'après les résultats d'une étude d'interaction à doses multiples (voir interactions). La coadministration de cisapride est contre-indiquée chez les patients recevant du fluconazole. Grossesse. Allaitement, car le fluconazole se retrouve dans le lait maternel à des concentrations similaires à celles du plasma.

PRÉCAUTIONS D'EMPOI
Emploi pendant la grossesse et l'allaitement
Il n'y a pas eu d'étude suffisante et bien contrôlée évaluant l'innocuité du traitement au fluconazole chez la femme enceinte. Des anomalies congénitales ont été signalées chez des nouveau-nés dont la mère suivait un traitement au fluconazole. Le rapport entre le fluconazole et ces événements reste incertain.

Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines
L'expérience de l'emploi du fluconazole indique que le traitement a peu de chance d'affecter l'aptitude du patient à conduire ou à utiliser des machines.

Fonction hépatique
Le fluconazole a été associé à des cas de toxicité hépatique grave, dont certains mortels, principalement chez des patients atteints d'affections sous-jacentes graves. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucun rapport évident entre la dose quotidienne totale, la durée du traitement, le sexe ou l'âge du patient n'a été observé. L'hépatotoxicité peut être réversible après arrêt du traitement. Chez les patients présentant des résultats d'analyse de la fonction hépatique anormaux pendant un traitement au fluconazole, il faut surveiller le développement éventuel d'une lésion hépatique plus grave. Le traitement au fluconazole doit être interrompu en cas de signes ou symptômes cliniques correspondant à une affection hépatique attribuable à ce médicament.

Pendant le traitement au fluconazole, les patients ont développé les affections suivantes de façon moins fréquente : prurit ; éruptions cutanées ; urticaire ; œdème de Quincke ; sécheresse cutanée ; odur anormale ; réactions cutanées exfoliatrices telles que syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. Les patients atteints du SIDA sont plus facilement sujets au développement de graves réactions cutanées à plusieurs médicaments. Lorsqu'un patient atteint d'une infection fongique invasive ou systémique développe des éruptions cutanées, il doit faire l'objet d'une surveillance attentive et le traitement au fluconazole doit être interrompu en cas de lésions bulleuses ou d'érythème multiforme. La coadministration de fluconazole à des doses supérieures à 400 mg par jour et de terfenadine doit faire l'objet d'une surveillance attentive (voir Interactions).

Posologie chez les patients présentant une fonction rénale altérée
Le fluconazole s'élimine principalement par voie rénale sous forme inchangée. Les traitements à dose unique ne nécessitent aucun ajustement. Les patients présentant une insuffisance rénale qui suivent un traitement à doses multiples doivent être surveillés attentivement.

Les patients dont la fonction rénale est altérée doivent recevoir une dose initiale de 50 à 400 mg. Après cette dose d'attaque, la dose quotidienne (en fonction de l'indication) doit être basée sur le tableau suivant :

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION		
DIFLUCAN		
Clairance de la créatinine (ml/min)		Pourcentage de la dose recommandée
> 50		100 %
≤ 50		50 %
Hémodialyse normale		Une dose recommandée après chaque dialyse

Il s'agit là d'ajustements posologiques suggérés fondés sur la pharmacocinétique suivant l'administration de doses multiples. D'autres ajustements pourraient s'avérer nécessaires selon l'état clinique. Lorsque la créatinine sérique est la seule mesure de la fonction rénale disponible, il faut utiliser la formule suivante (basée sur le sexe, le poids et l'âge du patient) pour estimer la clairance de la créatinine:

Sexe masculin : **Poids (kg) x (140 – âge)**
72 x créatinine sérique (mg/dl)

Sexe féminin : 0,85 x valeur ci-dessus

POSOLOGIE ET MODE D'EMPOI
La dose quotidienne de fluconazole doit être établie en fonction de la nature et de la gravité de l'infection fongique. Le traitement des types d'infections nécessitant une thérapie à doses multiples doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les analyses de laboratoire indiquent la régression de l'infection fongique active. Une période de traitement insuffisante peut conduire à une récurrence de l'infection active. Les patients atteints de SIDA et de méningite cryptococcale ou de candidose oropharyngienne récurrente nécessitent généralement une thérapie d'entretien pour prévenir une rechute.

Emploi chez l'adulte

- Pour la méningite cryptococcalle, la dose habituelle est de 400 mg le premier jour, puis de 200 mg une fois par jour. Selon la réponse clinique du patient, cette dose peut être augmentée jusqu'à 400 mg par jour. Le traitement de la méningite cryptococcalle dure généralement de six à huit semaines.

Pour prévenir une rechute de la méningite cryptococcalle chez les patients atteints du SIDA, le fluconazole peut être administré à la dose quotidienne de 100 à 200 mg une fois que le patient a reçu l'intégralité du traitement principal.

Pour la candidose systémique, la dose habituelle est de 400 mg le premier jour, puis de 200 mg une fois par jour. Selon la réponse clinique, cette dose peut être augmentée jusqu'à 400 mg par jour. La durée du traitement dépend de la réponse clinique.

3. Pour la candidose oropharyngée, la dose habituelle est de 50 à 100 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours. Le traitement peut être poursuivi plus longtemps si nécessaire chez les patients dont la fonction immunitaire est gravement compromise.

Pour prévenir une rechute de la candidose oropharyngée chez les patients atteints du SIDA, le fluconazole peut être administré à raison de 150 mg une fois par semaine une fois que le patient a reçu l'intégralité du traitement principal.

Pour la candidose œsophagienne, la dose recommandée est de 200 mg le premier jour, puis de 100 à 200 mg une fois par jour. Cette dose peut être augmentée jusqu'à 400 mg par jour en fonction de l'évaluation médicale de la réponse du patient au traitement. Le traitement des patients atteints de candidose œsophagienne doit durer trois semaines au minimum et se prolonger pendant au moins deux semaines après la disparition des symptômes.

4. La dose de fluconazole recommandée pour la prévention de la candidose est de 50 à 400 mg une fois par jour, en fonction du risque d'infection fongique couru par le patient. Pour les patients présentant un risque élevé d'infection générale, par exemple ceux chez qui on prévoit une neutropénie profonde ou prolongée, on utilise une dose de 400 mg une fois par jour. L'administration du fluconazole doit commencer plusieurs jours avant le début présumé de la neutropénie et se poursuivre pendant sept jours une fois que la numération des neutrophiles a dépassé 1000 cellules par mm³.

Emploi chez les patients âgés
En l'absence de signes d'insuffisance rénale, il faut suivre les recommandations posologiques normales.

EFFETS SECONDAIRES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES
Les effets secondaires les plus courants associés au fluconazole sont indiqués ci-après.

Système nerveux central et périphérique : céphalées.

Peau : éruptions cutanées. En cas d'éruption cutanée attribuable au fluconazole, il faut interrompre le traitement par cet agent.

Appareil digestif : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées et flatulences.

Chez certains patients, particulièrement ceux atteints d'affections sous-jacentes graves comme le SIDA et le cancer, on a observé des anomalies des fonctions hépatique, rénale et hématologique pendant le traitement au fluconazole (voir *Précautions d'emploi*).

Fonction hépatique et biliaire : toxicité hépatique, notamment quelques rares cas mortels ; augmentation de la phosphatase alcaline, de la bilirubine, du SGOT et du SGPT.

Les autres effets



DIFLUCAN®

Tabletas de fluconazol

S4
Prescripción exigida

SOLAMENTE PARA PROGRAMA DE DONACIÓN DE DIFLUCAN SITUACIÓN DE LISTA

Lista 4.

NOMBRE COMERCIAL (Y FORMA POSOLÓGICA)
DIFLUCAN, TABLETAS de 200 mg

COMPOSICIÓN

Diflucan (fluconazol) es un bis-triazol: 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-propanol. Fluconazol es un polvo cristallino blanco a blanco grisáceo, escasamente soluble en agua y solución salina. Tiene un peso molecular de 306,3.

Cada tableta Diflucan de 200 mg contiene 200 mg de fluconazol. Las tabletas Diflucan contienen los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, povidona, croscarmelosa sódica, colorante de laca de aluminio FD&C rojo N° 40 y estearato de magnesio.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA

A.20.2.2 Fungicidas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Fluconazol, un miembro de los agentes antimicóticos triazolólicos, es un inhibidor de la síntesis micótica del esterol.

Después de la administración oral a adultos, el fluconazol se absorbe bien, presentando una biodisponibilidad sistémica superior al 90%. Las concentraciones plasmáticas máximas en ayunas ocurren entre 0,5 y 1,5 horas después de la dosis, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 30 horas. La conjugación de proteínas plasmáticas es baja (12%). Los estudios farmacocinéticos realizados en niños demostraron que fluconazol se depura más rápidamente que en adultos, con una vida media de 23 horas. El volumen de distribución del fluconazol en niños menores de 1 año (950 ml/kg) es mayor que en los adultos (700 ml/kg). Por consiguiente, la acumulación de fluconazol con la administración diaria múltiple es menor y las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico se alcanzan más rápidamente que en adultos.

En los neonatos, las vidas medias determinadas durante los dos primeros años de vida son considerablemente más prolongadas que los valores en adultos, con una media de 74 horas en el Día 1 y de 47 horas en el Día 13 de vida. El volumen de distribución en neonatos es de aproximadamente 1200 ml/kg.

La vía principal de excreción es renal, con aproximadamente un 80% de la dosis administrada apareciendo en la orina en forma de fármaco inalterado. La depuración del fluconazol es proporcional a la depuración de la creatinina. No hay evidencia de metabolitos circulantes, pero la acumulación es significativa a los 15 días y las concentraciones pueden elevarse al doble o triple.

La prolongada vida media de eliminación plasmática (aproximadamente 30 horas) proporciona las bases para la administración una vez al día en el tratamiento de afecciones sistémicas y en el tratamiento con una sola dosis para la candidosis vaginal.

Se han informado casos de sobreinfección con especies de *Candida* diferentes a *C. albicans*, que a menudo son inherentemente insensibles a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*). Estos casos pueden necesitar tratamiento antimicótico alternativo.

El fluconazol es altamente específico para enzimas micóticas dependientes del citocromo P-450. Fluconazol demostró no afectar las concentraciones plasmáticas de testosterona en hombres ni las de esteroides en mujeres en edad de gestar.

INDICACIONES

Una vez que se dispone de los resultados de cultivos y otros estudios de laboratorio, el tratamiento antifúngico debe ajustarse en forma correspondiente. Fluconazol está indicado para el tratamiento de las siguientes afecciones:

1. Meningitis criptocócica y tratamiento de mantenimiento para evitar la recidiva de la enfermedad criptocócica en pacientes con SIDA
2. Candidosis sistémica
3. Candidosis orofaríngea y esofágica
4. Prevención de infecciones micóticas en pacientes con enfermedad maligna y predisposición a estas infecciones como resultado de la quimioterapia citotóxica y la radioterapia

CONTRAINDICACIONES

Fluconazol no debe usarse en pacientes con sensibilidad conocida al medicamento o a compuestos azol relacionados. La administración concomitante de terfenadina está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol a dosis múltiples de 400 mg por día o mayores, de acuerdo con los resultados de un estudio de interacciones con dosis múltiples. (Ver sección de Interacciones)

La administración concomitante de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol.

Embarazo. La lactancia, ya que fluconazol se encuentra en la leche humana a concentraciones similares a las del plasma.

ADVERTENCIAS

Uso durante el embarazo y la lactancia

No se cuenta con estudios adecuados y bien controlados que hayan evaluado la inocuidad del tratamiento con fluconazol en mujeres embarazadas. Se han recibido informes de anomalías congénitas en bebés cuyas madres fueron tratadas con fluconazol. La relación entre el uso de fluconazol y estos acontecimientos no se ha aclarado.

Efectos sobre la habilidad de conducir y de usar maquinarias

La experiencia con fluconazol indica que es improbable que el tratamiento menoscabe la habilidad del paciente para conducir o para usar maquinarias.

Función hepática

Fluconazol fue asociado con casos de toxicidad hepática grave, con inclusión de muertes, principalmente en pacientes con afecciones médicas primarias graves. En casos de hepatotoxicidad asociada con fluconazol, no se observó una relación obvia con la dosis diaria total, la duración del tratamiento, el sexo o la edad del paciente. La hepatotoxicidad puede ser reversible al suspenderse el tratamiento. Los pacientes que presentan pruebas anormales de la función hepática durante el tratamiento con fluconazol deben vigilarse para detectar el inicio de una lesión hepática más grave. Fluconazol debe suspenderse si aparecen signos o síntomas clínicos congruentes con enfermedad hepática, que puedan atribuirse a fluconazol.

Con menor frecuencia los pacientes han presentado prurito, erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, piel seca, olor anormal, reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con SIDA están más propensos a presentar una reacción cutánea severa a muchos fármacos. Si los pacientes con infecciones micóticas invasoras / sistémicas presentan erupciones cutáneas, deben ser vigilados estrechamente y suspenderse el uso de fluconazol si aparecen lesiones bullosas o eritema multiforme.

La administración concomitante de fluconazol a dosis menores que 400 mg al día, con terfenadina, debe vigilarse estrechamente. (Ver sección de Interacciones)

Posología en pacientes con menoscabo de la función renal

Fluconazol es depurado principalmente por excreción renal en forma de fármaco inalterado. No es necesario efectuar ajustes en la terapia con una sola dosis. El tratamiento con dosis múltiples debe ser vigilado estrechamente en pacientes con menoscabo de la función renal.

Los pacientes con menoscabo de la función renal deben recibir una dosis inicial de 50 a 400 mg. Después de la dosis de carga, la dosis diaria (de acuerdo con la indicación) debe basarse en el cuadro siguiente:

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN DIFLUCAN

Depuración de creatinina (ml/min)	Porcentaje de la dosis recomendada
> 50	100%
≤ 50	50%

Hemodíalisis regular: Una dosis recomendada después de cada diálisis

Éstos son ajustes sugeridos de la dosis basados en la farmacocinética después de la administración de dosis múltiples. Dependiendo del estado clínico es posible que se necesiten más ajustes. Cuando la creatinina sérica es la única medida de la función renal de que se dispone, la fórmula siguiente (basada en el sexo, peso y edad del paciente) debe usarse para calcular la depuración de creatinina:

Varones:	$\frac{\text{Peso (kg)} \times (140 \text{ menos la edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$
Mujeres:	0,85 x el valor anterior

POSOLOGÍA E INSTRUCCIONES PARA EL USO

La dosis diaria de fluconazol debe basarse en la naturaleza y severidad de la infección micótica.

El tratamiento para los tipos de infecciones que requieren múltiples dosis debe continuarse hasta que todos los parámetros clínicos o pruebas de laboratorio indiquen que la infección micótica activa se ha abatido.

Un período inadecuado de tratamiento puede causar recurrencia de la infección activa. Pacientes con SIDA y meningitis criptocócica o candidosis orofaríngea recurrente normalmente necesitan tratamiento de mantenimiento para evitar la recidiva.

Uso en adultos

1. La dosis usual para la meningitis criptocócica es de 400 mg en el primer día seguidos de 200 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta clínica del paciente, esta dosis puede aumentar a 400 mg al día. Normalmente, la duración del tratamiento para la meningitis criptocócica es de 6 a 8 semanas.

Para la prevención de la recidiva de meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, después que el paciente ha recibido un curso completo de tratamiento primario, el fluconazol puede administrarse a una dosis diaria de 100 a 200 mg.

2. La dosis usual para la candidosis sistémica es de 400 mg en el primer día seguidos de 200 mg diariamente. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosis puede aumentar a 400 mg diarios. La duración del tratamiento se basa en la respuesta clínica.

3. Para la candidosis orofaríngea, la dosis usual es de 50 a 100 mg una vez al día por 7 a 14 días.

Si es necesario, el tratamiento puede continuar por períodos más prolongados en pacientes con función inmunitaria severamente comprometida.

Para la prevención de la recidiva de candidosis orofaríngea en pacientes con SIDA, después que el paciente haya recibido un curso completo de tratamiento primario, el fluconazol puede administrarse a una dosis semanal de 150 mg.

En el caso de candidosis esofágica, la dosis recomendada es de 200 mg en el primer día, seguidos de 100 mg a 200 mg una vez al día. Pueden usarse dosis de hasta 400 mg/día, de acuerdo con el juicio médico sobre la respuesta del paciente al tratamiento. Los pacientes con candidosis esofágica deben ser tratados por un mínimo de tres semanas y al menos por dos semanas después de haberse resuelto los síntomas.

4. La posología recomendada de fluconazol para la prevención de la candidosis es de 50 mg a 400 mg una vez al día, sobre la base del riesgo que corre el paciente de presentar una infección micótica. Para los pacientes a riesgo elevado de infección sistémica, por ejemplo los que se espera que presenten neutropenia profunda o prolongada, se ha usado una dosis de 400 mg una vez al día. La administración de fluconazol debe iniciarse varios días antes del inicio previsto de la neutropenia y continuar por 7 días después que el recuento de neutrófilos se eleve a más de 1000 células por mm³.

Uso en el anciano

Donde no haya evidencia de menoscabo renal, se deben adoptar las recomendaciones posológicas normales.

EFFECTOS SECUNDARIOS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Los efectos secundarios más comunes, asociados con fluconazol, son:

Sistema nervioso central y periférico: Cefalea.

Dermatológicos: Erupción cutánea. Si aparece una erupción cutánea que se considera atribuible a fluconazol, se debe suspender el tratamiento con este agente.

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y flatulencia. En algunos pacientes, particularmente los que presentan enfermedades primarias graves, tales como SIDA y cáncer, se observaron anomalías de las funciones hepática, renal y hemática durante el tratamiento con fluconazol (ver "Advertencias").

Hígado/biliares: Toxicidad hepática con inclusión de casos raros de muertes, elevaciones de la fosfatasa alcalina, valores elevados de bilirrubina, SGOT, SGPT.

Otros efectos secundarios incluyen:

Sistema nervioso central y periférico: Mareos, convulsiones, hipercinesia, hipertonia, vértigo.

Dermatológicos: Alopecia, trastornos cutáneos exfoliativos, con inclusión de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver "Advertencias").

Gastrointestinales: Dispepsia.

Hematopoyéticos y linfáticos: Leucopenia con inclusión de neutropenia y agranulocitosis, trombocitopenia.

Inmunarios: Anafilaxis (con inclusión de angioedema, edema facial, prurito).

Hígado/biliares: Insuficiencia hepática, hepatitis, necrosis hepatocelular, ictericia.

Metabólicos / Nutricionales: Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia, sed, poliuria.

Psiquiátricos: Insomnio, nerviosismo.

Reproductivos: Trastornos de la función sexual femenina, hemorragia intermenstrual, leucorrea y menorragia.

Cuerpo completo: Fatiga, malestar, rigores, rubores.

Otros sentidos: Perversion del sentido del gusto, anomalías de la vista.

Interacciones

Fluconazol demostró prolongar los tiempos de protrombina en sujetos que recibían warfarina. En la experiencia posterior a la introducción al mercado, se informaron acontecimientos hemorrágicos (magulladuras, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con aumentos en el tiempo de protrombina en pacientes que recibieron fluconazol concurrentemente con warfarina. Cuando se emprenda tratamiento concomitante con fluconazol y medicamentos con cumarina, la dosis de anticoagulante debe titularse cuidadosamente y el tiempo de protrombina debe vigilarse estrechamente. Se debe prestar particular atención a los pacientes que necesiten cirugía oral de menor importancia y procedimientos dentales.

Benzodiacepinas (de acción corta): Después de la administración oral de midazolam, fluconazol causó aumentos sustanciales en las concentraciones de midazolam y efectos psicómotors. Este efecto sobre midazolam parece ser más pronunciado después de la administración oral de fluconazol que cuando se lo administra por vía intravenosa. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiacepinas en pacientes tratados con fluconazol, se debe considerar la administración de posologías decrecientes de la benzodiacepina y los pacientes deben ser vigilados en forma apropiada.

Fluconazol demostró prolongar la vida media sérica de las sulfonilureas orales administradas concomitantemente.

No se observaron interacciones clínicamente significativas con la administración concomitante de anticonceptivos orales o cimetidina. No se ha notado un efecto adverso sobre las concentraciones endógenas de esteroides ni sobre la respuesta de cortisol estimulada por ACTH.

Un estudio cinético en pacientes con trasplante renal halló que la administración de 200 mg diarios de fluconazol aumentó lentamente las concentraciones de ciclosporina. Sin embargo, en otro estudio de dosis múltiples, con 100 mg diarios de fluconazol, el agente no afectó las concentraciones de ciclosporina en pacientes con trasplantes de médula ósea. Se recomienda vigilar la concentración plasmática de ciclosporina en pacientes que reciben fluconazol.

La administración concomitante de múltiples dosis de hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fluconazol.

La administración concomitante de Diflucan y fenitoína puede aumentar las concentraciones de fenitoína hasta un grado clínicamente significativo.

La administración concomitante de fluconazol y teofilina puede aumentar el riesgo de toxicidad de la teofilina debido a que el fluconazol induce una reducción en la depuración plasmática de teofilina.

La administración concomitante de Diflucan y rifampicina causó una reducción del 25% en el ABC y una vida media de fluconazol un 20% más corta.

Zidovudina: Dos estudios cinéticos causaron un aumento en las concentraciones de zidovudina, que probablemente fue causado por una reducción en la conversión de zidovudina a su metabolito principal. Un estudio determinó las concentraciones de zidovudina en pacientes con SIDA o CRS, antes y después de la administración diaria de 200 mg de fluconazol por 15 días. Hubo un aumento significativo en el ABC de zidovudina (20%). Un segundo estudio aleatorio cruzado, de dos períodos, dos tratamientos, examinó las concentraciones de zidovudina en pacientes con VIH. En dos ocasiones, con un intervalo de 21 días, los pacientes recibieron 200 mg de zidovudina cada ocho horas, con o sin 400 mg de fluconazol diariamente por siete días. El ABC de zidovudina aumentó significativamente (74%) durante la administración concomitante de fluconazol. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser vigilados para detectar reacciones adversas relacionadas con la zidovudina.

Terfenadina: Debido a la ocurrencia de disritmias cardíacas graves, secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que reciben agentes antimicóticos azoles conjuntamente con terfenadina, se han realizado estudios de interacciones. Un estudio a una dosis diaria de 200 mg de fluconazol no demostró una prolongación en el intervalo QTc. Otro estudio, a dosis diarias de 400 y 800 mg de fluconazol, demostró que el fluconazol, tomado en dosis de 400 mg por día o más, aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de la terfenadina tomada concomitantemente.

El uso combinado de fluconazol, a dosis de 400 mg o más, está contraindicado (Ver contraindicaciones). La administración concomitante de fluconazol a dosis menores que 400 mg al día, con terfenadina, debe vigilarse estrechamente.

Cisaprida: Se han recibido informes de acontecimientos cardíacos, con inclusión de taquicardia ventricular polimorfa en entorchado, en pacientes a quienes se administraron concomitantemente fluconazol y cisaprida. La administración concomitante de cisaprida está contraindicada en pacientes que reciben fluconazol.

Rifabutina: Se han recibido informes de que existe una interacción cuando se administra fluconazol concomitantemente con rifabutina, dando lugar a concentraciones séricas mayores de rifabutina. Se han recibido informes de uveítis en pacientes a quienes se administraron fluconazol y rifabutina concomitantemente. Los pacientes que reciben rifabutina y fluconazol concomitantemente deben ser vigilados cuidadosamente.

Tacrolimus: Se han recibido informes de que ocurre una interacción cuando se administra fluconazol concomitantemente con tacrolimus, dando lugar a concentraciones séricas mayores de tacrolimus. Se recibieron informes de nefrototoxicidad en pacientes a quienes se administraron fluconazol y tacrolimus concomitantemente. Los pacientes que reciben tacrolimus y fluconazol concomitantemente deben ser vigilados estrechamente por cambios en las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y/o nefro y neurotoxicidad.

El uso de fluconazol en pacientes que toman concurrentemente astemizol u otros medicamentos metabolizados por el sistema de citocromo P-450 puede asociarse con elevaciones en las concentraciones séricas de estos medicamentos. Al carecer de información definitiva, se debe proceder con cautela cuando se coadministre fluconazol. Los pacientes deben vigilarse estrechamente. (Ver Advertencias)

SÍNTOMAS CONOCIDOS DE SOBREDOSIS Y DETALLES SOBRE SU TRATAMIENTO

Se han recibido informes de sobredosis con fluconazol y, en un caso, un paciente de 42 años infectado por el VIH presentó alucinaciones y exhibió un comportamiento paranoico después de ingerir, según se informó, 8200 mg de fluconazol. El paciente fue hospitalizado y su estado se resolvió dentro de las 48 horas.

En caso de una sobredosis, puede ser adecuado recurrir a tratamiento sintomático (con medidas coadyuvantes y lavado gástrico si es necesario).

El fluconazol se excreta mayormente en la orina; la diuresis forzada probablemente aumente la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodíalisis de tres horas reduce las concentraciones plasmáticas en aproximadamente un 50%.

IDENTIFICACIÓN

Tabletas trapecoidales rosadas, grabadas con "DIFLUCAN" y "200" al frente y "ROERIG" al dorso.

PRESENTACIÓN

Frascos azules-blancos, de PEAD, que contienen 28 tabletas.

INSTRUCCIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Almacenar a menos de 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños.

NÚMERO DE REGISTRO

35/20.2.2/0187

NOMBRE Y DIRECCIÓN COMERCIAL DEL SOLICITANTE

Pfizer Laboratories (Pty) Ltd
102 Rivonia Road
SANDTON
2196

FECHA DE PUBLICACIÓN DE ESTE PROSPECTO

Noviembre 2003

