

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOTE :

CE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP) EST CELUI AYANT ETE ANNEXE A LA DECISION DE LA COMMISSION RELATIVE A LA SAISINE COMMUNAUTAIRE.

CE TEXTE DOIT ETRE CONSIDERE COMME VALIDE AU MOMENT DE LA DECISION DE LA COMMISSION.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Capsule de 50 mg de fluconazol Tiefenbacher, compacte
Capsule de 100 mg de fluconazol Tiefenbacher, compacte
Capsule de 150 mg de fluconazol Tiefenbacher, compacte
Capsule de 200 mg de fluconazol Tiefenbacher, compacte

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule contient 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg de fluconazole.
A propos des excipients, voir paragraphe 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule, dure
Capsules bleues claires et blanches de fluconazole à 50 mg, taille '4'
Capsules bleues foncées de fluconazole à 100 mg, taille '2'
Capsules bleues clair de fluconazole à 150 mg, taille '1'
Capsules pourpres et blanches de Fluconazol à 200 mg, taille '0'

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué; dans les candidoses aiguës et chroniques lorsqu'un traitement systémique est recommandé.

Dans les infections cutanées fongiques causées par les tinea corporis/cruris/dermatophytes identifiés par microscopie directe et/ou culture positive et également lorsqu'un traitement systémique doit être considéré.

Les infections des muqueuses à Candida. Celles-ci comprennent les candidoses oropharyngées, muco-cutanées et broncho-pulmonaires non-invasives ainsi que la candidurie chez les patients immunodéprimés.

Les candidoses systémiques (septicémie à Candida, candidoses profondes disséminées, péritonites) chez les patients non neutropéniques.

La prévention d'infections profondes à Candida (en particulier les infections à Candida albicans) dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse.

Les méningites aiguës à cryptocoques chez l'adulte. Les patients séro-positifs et atteints de SIDA, les patients transplantés ou présentant une autre forme d'immunodépression doivent être traités.

Le fluconazole peut être utilisé comme thérapie de fond afin de prévenir les cryptococoses chez les patients atteints du SIDA.

Le guide officiel des différentes indications des agents anti-fongiques doit être pris en considération. Les indications de ces produits chez l'enfant sont restreintes, voir les détails dans le paragraphe 4.2 des posologies et méthodes d'administration.

4.2 Posologie et méthodes d'administration

La dose quotidienne du médicament dépend du type et de la sévérité de l'infection fongique. Le traitement d'une infection nécessitant des doses multiples doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques et biologiques montrent une activité déclinante de l'infection fongique. Un traitement trop court peut conduire à une récurrence de l'infection aigue.

Un traitement intraveineux peut être indiqué devant une infection sévère ou un état général dégradé du patient. Il n'est pas nécessaire de changer la posologie quotidienne de fluconazole lorsque l'on passe de la voie intraveineuse à la voie orale.

Adultes:

-Candidoses vaginales: 150 mg en une seule prise.

-Tinea corporis- cruris: 50 mg une fois par jour ou 150 mg une fois par semaine pendant 2 à 4 semaines.

Les effets de cette dose sur les enfants n'ont pas été étudiés.

- Candidoses des membranes muqueuses:

Candidoses oro-pharyngées: dose quotidienne normale: 50 mg pendant 7 à 14 jours. La durée du traitement dépend de la réponse clinique.

Candidoses muco-cutanées oesophagiennes, candidoses broncho-pulmonaires non invasives et candidurie: dose quotidienne normale : 50 mg par jour pendant 14 à 30 jours. Dans les infections sévères ou récurrentes, la dose peut être augmentée jusqu'à 100 mg.

Candidoses systémiques:

Habituellement, une dose unique de charge de 400mg est administrée à J1, suivie par la suite d'une dose quotidienne de 200 mg. La posologie peut être augmentée jusqu' à 400 mg par jour. La durée du traitement dépend de la réponse clinique mais peut être maintenue pendant plusieurs semaines.

-Prévention des infections à Candida chez les patients neutropéniques :

400 mg une fois par jour. Le traitement prophylactique avec le fluconazole doit débuter à temps, avant l'apparition de la neutropénie attendue. La thérapie doit être poursuivie 7 jours après que la formule numération neutrophile soit remontée à un taux $> 1 \times 10^9/l$.

-Méningites à cryptocoques chez les patients immunodéprimés : pour les méningites à cryptocoques, la posologie usuelle est de 400mg le premier jour suivie de 200 à 400 mg une fois par jour. La durée du traitement des infections à cryptocoques dépend de la réponse clinique, cependant le traitement des méningites à cryptocoques s'étend habituellement sur 6 à 8 semaines.

Dans le cadre d'un traitement prophylactique des méningites à cryptocoques chez les patients atteints de SIDA, le fluconazole peut être administré à une posologie quotidienne de 100 à 200 mg. La durée du traitement chez ces patients doit être prudemment justifiée en raison du risque croissant de résistance au fluconazole.

Utilisation chez l'enfant:

Les capsules sont clairement contre-indiquées chez l'enfant de moins de 5-6 ans qui ne peut prendre de médication orale.

Comme chez l'adulte, la durée du traitement dépendra de la réponse clinique et fongique. La dose maximale de 400 mg par jour ne doit pas être dépassée chez l'enfant. Le fluconazole est administré en une seule prise par jour.

Le fluconazole Tiefenbacher ne doit être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans qu'en l'absence de thérapies alternatives puisque l'efficacité et la sûreté de ce traitement n'ont pas été démontrées de façon suffisante.

- La posologie recommandée de fluconazole est de 3 mg/kg et par jour. Une dose de charge de 6 mg/kg peut être administrée le premier jour pour atteindre la concentration plasmatique thérapeutique plus rapidement.

-Infections systémiques à Candida: la posologie quotidienne recommandée se situe autour de 6 à 12 mg/kg, en fonction de la sévérité de l'infection.

-Prévention des infections à Candida chez les enfants neutropéniques: 3 à 12 mg/kg par jour en fonction de la gravité et durée de la neutropénie (voir dosage chez l'adulte).

Chez les personnes âgées:

La posologie des patients sans insuffisance rénale est habituellement normale. Dans le cas d'insuffisance rénale (clearance à la créatinine < 50 ml/min), les posologies sont indiquées ci-dessous.

Patients atteints d'insuffisance rénale (adulte et enfant):

Le fluconazole est excrété en grande partie dans les urines sans subir de modifications. Aucun changement de posologie n'est nécessaire dans le cas d'un traitement nécessitant une dose unique. Pour le cas où il s'agit d'un traitement à doses multiples de 50 à 400mg, cette posologie sera administrée à l'initiation du traitement, par la suite, la posologie quotidienne (en fonction de l'indication thérapeutique) doit se baser sur les valeurs suivantes:

Clearance à la créatinine (ml/min.)	Pourcentage de la dose recommandée
> 50	100%
11-50 (pas de dialyse)	50%
Dialyse régulière	100% après chaque dialyse

Méthodes d'administration

Voie orale, les capsules doivent être avalées entièrement, indépendamment de la prise alimentaire.

4.3 Contre-indications

Le fluconazole ne doit pas être administré chez les patients présentant une hypersensibilité connue au fluconazole, aux autres dérivés azolés ou à un des excipients de celui-ci. Le fluconazole ne doit pas être utilisé en association avec d'autres médicaments connus pour leur effet de prolongation de l'espace QT et métabolisés par le CYP3A4 comme le cisapride, l'astemizole, la terfenadine, le pimozide et la quinidine.

(Voir également le paragraphe 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

De rares cas de toxicité hépatique sévère suivis de décès ont été reportés chez des patients souffrant d'une maladie sous-jacente sévère. Aucune relation évidente n'a pu être établie entre la toxicité hépatique, la dose quotidienne totale de fluconazole, la durée du traitement, le sexe ou âge du patient. Les patients dont les paramètres biologiques hépatiques deviennent pathologiques ou ceux dont les paramètres élevés à l'origine se dégradent de façon significative en cours de traitement, doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Les bénéfices du traitement par rapport aux risques de développer une insuffisance hépatique sévère, doivent être réévalués si le traitement est maintenu chez les patients dont les transaminases hépatiques augmentent pendant la thérapie au fluconazole. Dans la plupart des cas, la toxicité hépatique est réversible dès l'arrêt du traitement.

Certains dérivés azolés ont été associés à une prolongation de l'espace QT. De rares cas de torsades de pointe ont été reportés en cours de traitement au fluconazole.

Bien que l'association du fluconazole et la prolongation du QT n'a pas été démontrée de façon formelle, le fluconazole doit être administré avec précaution chez les patients présentant un risque potentiel d'arythmies tels que :

- patients présentant une prolongation congénitale ou acquise de l'espace QT
- patients atteints de cardiomyopathie en particulier lorsqu'une pathologie cardiaque est présente
- patients atteints de bradycardie sinusale
- patients souffrant d'arythmies symptomatiques
- patients dont la médication concomitante n'est pas métabolisée par le CYP3A4 mais est connue pour son effet de prolongation de l'espace QT (voir paragraphe 4.5 Interactions avec les autres produits médicaux et autres formes d'interaction).

Les troubles électrolytiques tels que l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie devraient être corrigés avant le début du traitement au fluconazole.

L'halofantrine peut également prolonger l'espace QT aux doses thérapeutiques habituelles et représente un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante du fluconazole et de l'halofantrine n'est pas recommandée.

De rares cas de réactions d'exfoliation cutanée telles que le syndrome de Stevens-Johnson et les nécrolyses épidermiques toxiques ont été observées au cours du traitement au fluconazole. Les patients atteints de SIDA sont plus prédisposés au développement de réactions cutanées sévères vis à vis de nombreux médicaments. Si un patient traité pour une infection fongique superficielle par le fluconazole, développe un rash cutané, cette réaction sera attribuée au fluconazole, le traitement devra alors être interrompu. Pour le cas où les patients atteints d'infections fongiques invasives/généralisées développent un rash cutané, ceux-ci doivent être l'objet d'une surveillance étroite et la thérapie doit être interrompue en cas de formations de lésions bulleuses ou d'érythème multiforme.

Des réactions anaphylactiques ont été reportées dans de rares cas (voir paragraphe 4.8 Effets indésirables).

Ce médicament ne devrait pas être administré aux patients souffrant de problèmes d'intolérance au glucose héréditaire, de déficience en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose ou galactose.

La posologie du fluconazole doit être réduite devant une clearance à la créatinine inférieure à 50 ml/min (voir le paragraphe 4.2 Posologie et méthodes d'administration).

Chez les femmes en âge de procréer, des méthodes contraceptives appropriées doivent être prescrites en cas de traitement au long cours avec le fluconazole (voir le paragraphe 4.6 Grossesse et lactation).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les associations suivantes sont contre-indiquées:

Cisapride (substrat du CYP3A4): Des cas de défaillance cardiaque incluant des torsades de pointe ont été décrites chez les patients prenant à la fois du fluconazole et du cisapride. Un traitement combinant le fluconazole au cisapride est contre-indiqué.

La terfénadine (associée à des doses de fluconazole de 400 mg ou plus; substrat du CYP3A4) : En raison de l'apparition d'arythmies cardiaques sévères dues à un allongement de l'intervalle QT chez les patients traités à la fois par des produits azolés et du fluconazole, des études concernant ces interactions ont été conduites. Une étude montre que l'administration de 200mg de fluconazole par jour ne conduit pas à l'allongement de l'intervalle QT. Une autre étude avec 400 mg et 800 mg de fluconazole par jour montre qu'une dose quotidienne supérieure ou égale à 400 mg de fluconazole augmente de façon significative la concentration plasmatique de terfénadine, si les deux médicaments sont pris de manière concomitante. L'association de la terfénadine et du fluconazole à des doses supérieures ou égales à 400 mg est contre-indiquée. Pour des doses de fluconazole inférieures à 400 mg, le patient devrait faire l'objet d'une surveillance plus étroite.

L'astémizole (substrat du CYP3A4): les surdosages d'astémizole ont conduit à l'allongement de l'intervalle QT ainsi qu'à de sévères arythmies ventriculaires, des torsades de pointe et des arrêts cardiaques. Le traitement concomitant de fluconazole et d'astémizole est contre-indiqué en raison des effets secondaires cardiaques sévères voire fatals.

Médicaments pouvant affecter le métabolisme du fluconazole:

Hydrochlorothiazide: dans une étude sur les interactions pharmacocinétiques chez des patients sains recevant du fluconazole ainsi que des doses multiples d'hydrochlorothiazide de manière concomitante, on constate une augmentation de 40% de la concentration plasmatique de fluconazole. Un effet de cette taille ne doit pas avoir pour conséquence un changement de la posologie du fluconazole chez les patients traités également par les diurétiques, même si le médecin doit garder en mémoire cet état de fait.

La rifampicine (inducteur du CYP3A4) : la prise concomitante de fluconazole et de rifampicine résultent en une baisse de l'ASC de 25% et une réduction de la demi-vie du fluconazole de 20%. Une augmentation de la posologie doit être considérée chez les patients recevant de la rifampicine.

Effets du fluconazole sur le métabolisme d'autres médicaments:

Le fluconazole est un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP) et un inhibiteur modéré du CYP3A4. En plus de ces interactions observées/documentées énoncées ci-dessus, il existe un risque d'augmentation de la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C9 ou le CYP3A4 (alcaloïdes de l'ergot, quinidine) si ceux-ci sont associés au fluconazole. Des précautions particulières doivent donc être prises lors de ces associations et les patients doivent être suivis de manière soigneuse. L'effet d'inhibition enzymatique du fluconazole persiste 4-5 jours après la fin du traitement dû à la demi-vie longue du fluconazole.

Alfentanil (substrat du CYP3A4): La prise concomitante de 400 mg de fluconazole et de 20µg/kg d'alfentanil intraveineux chez les patients sains augmentent l'ASC₁₀ de l'alfentanil d'approximativement deux fois sa valeur et diminue la clairance de 55%, probablement grâce à l'inhibition du CYP3A4. Lors de l'utilisation de ces combinaisons un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire.

Amitriptyline: dans la littérature, on retrouve de nombreux cas décrivant l'augmentation de la concentration de l'amitriptyline avec signes de toxicité des tricycliques lorsque l'amitriptyline est administrée avec le fluconazole. L'association du fluconazole et de la nortriptyline, métabolite actif de l'amitriptyline, résulte en une augmentation de la concentration de la nortriptyline. En raison du risque de toxicité de l'amitriptyline, les taux de celle-ci doivent faire l'objet d'un monitoring, l'ajustement des posologies peut alors être nécessaire.

Anticoagulants (substrat du CYP2C9): la prise concomitante de fluconazole en cours de traitement par warfarine, prolonge le temps de prothrombine de 2 fois sa valeur. Ceci est probablement dû à une inhibition du métabolisme de la warfarine via le CYP2C9. Le temps de prothrombine doit être mesuré très régulièrement chez les patients traités par les dérivés de la coumarine.

Benzodiazépines (substrat du CYP3A4): La prise concomitante de 400 mg de fluconazole et de 7.5 mg de midazolam par voie orale augmente l'ASC et la demi-vie du midazolam respectivement de 3.7 fois et 2.2 fois leur valeur. Le fluconazole à une dose de 100 mg par jour administrée avec 0.25 mg de triazolam par voie orale, entraîne une augmentation de l'ASC du triazolam et de sa demi-vie respectivement de 2,5 et 1,8 fois leur valeur. Une potentialisation avec prolongation des effets du triazolam a été observée lors de l'administration conjuguée de triazolam et de fluconazole. Si le traitement concomitant par les benzodiazépines est nécessaire chez des patients traités par fluconazole, on doit envisager de réduire la dose de benzodiazépines et exercer une surveillance adéquate de ces patients.

Les antagonistes de la pompe à Calcium (substrat du CYP3A4) : Certaines dihydropyridines antagonistes de la pompe à calcium incluant la nifédipine, l'isradipine, la nicardipine, l'amlodipine et la félodipine sont métabolisées par le CYP3A4. Les données de la littérature ont montré l'existence

d'œdèmes périphériques substantiels et/ou une concentration élevée des inhibiteurs de la pompe à calcium lors de l'administration conjuguée d'itraconazole et de felodipine, d'isradipine ou de nifédipine. Une interaction avec le fluconazole peut avoir lieu.

Célécoxib (substrat du CYP2C9): Dans une étude clinique, un traitement associant 200 mg de fluconazole par jour ainsi que 200 mg de célécoxib résulte en une augmentation de 68% de la concentration maximale et 134% de l'ASC du célécoxib. L'interaction est attribuée vraisemblablement à l'inhibition du cytochrome P450C9 du métabolisme du célécoxib. La réduction des doses de célécoxib est recommandée chez les patients prenant également du fluconazole.

Cyclosporine (substrat du CYP 3A4): des interactions cliniques significatives ont eu lieu à des doses de fluconazole supérieures ou égales à 200 mg. Au cours d'une étude pharmacocinétique chez des patients transplantés rénaux recevant à la fois 200 mg de fluconazole par jour ainsi que 2.7 mg/kg/jour de cyclosporine, il a été démontré une augmentation de l'ASC de la cyclosporine de 1,8 fois sa valeur et une diminution de 55% de sa clairance. Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de cyclosporine chez les patients prenant du fluconazole de manière concomitante.

Didanosine: L'association de la didanosine et du fluconazole paraît sans danger et présente peu d'effets sur la pharmacocinétique ou l'efficacité de la didanosine. Cependant, il est important d'assurer un monitoring de la réponse au fluconazole. Il peut s'avérer avantageux de ? le fluconazole avant l'administration de didanosine. It may be advantageous to stagger fluconazole dosing to a time prior to didanosine administration.

Halofantrine (substrat du CYP3A4): les substances capables d'inhiber le CYP3A4 tendent à inhiber le métabolisme de l'halofantrine.

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (substrats du CYP2C9 ou du CYP3A4): Le risque de myopathie est augmenté lorsque le fluconazole et les inhibiteurs de la réductase HMG-CoA métabolisés par le CYP3A4 tels que l'atorvastatine et la simvastatine ou par le CYP2C9 telle que la fluvastatine, sont administrés de manière concomitante.

L'interaction entre le fluconazole et la fluvastatine a pour conséquence une augmentation individuelle de plus de 200% de l'ASC de la fluvastatine. Il faut donc être prudent lors de l'association du fluconazole et de l'HMG-CoA réductase. Cette administration conjointe peut rendre une réduction de la dose des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase obligatoire. Chez les patients présentant ce traitement, il est indispensable de rechercher les signes et symptômes évocateurs de myopathies ou de rhabdomyolyse avec dosages des taux de créatine kinase (CK). La thérapie par l'HMG CoA devra être interrompue si les taux de CK augmentent de façon significative ou si une myopathie ou rhabdomyolyse sont suspectées.

Losartan (substrat du CYP2C9): Le fluconazole inhibe la conversion du Losartan en ses métabolites actifs (E-3174) qui sont responsables d'une grande partie de l'inhibition du récepteur de l'angiotensine II qui a normalement lieu au cours du traitement avec le losartan. Les traitements associant le fluconazole au losartan ont pour conséquence une augmentation des concentrations du losartan et une baisse des concentrations de ses métabolites actifs. Il est donc conseillé, d'exercer une surveillance continue de la tension artérielle des patients traités par ces deux substances de façon concomitante.

Contraceptifs oraux: Deux études pharmacocinétiques ont été conduites sur l'association d'un contraceptif oral et de multiples doses de fluconazole. 50 mg de fluconazole ne semble pas avoir d'influence sur les concentrations hormonales, une dose de 200 mg par jour par contre, entraîne une augmentation de l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 40 et 24 % respectivement. Cependant, il est assez improbable que des doses multiples du fluconazole à ces posologies exercent une influence sur l'efficacité des contraceptifs oraux.

Phénytoïne (substrat du CYP2C9): La prise concomitante de 200 mg de fluconazole et de 250 mg de phénytoïne intraveineux augmente l'ASC de la phénytoïne de 75% et sa C_{min} de 128%. Si le traitement associant les deux substances est nécessaire, la concentration de phénytoïne doit faire l'objet d'un

monitorage avec éventuellement ajustement des doses afin d'éviter l'apparition de concentrations toxiques.

Prédnisone (substrat du CYP3A4): un transplanté hépatique recevant de la prédnisone développe une crise d'Addison après interruption d'une thérapie de fluconazole d'une durée de trois mois. Le sevrage de fluconazole entraîne une augmentation de l'activité du CYP3A4 ayant pour conséquence une augmentation du catabolisme de la prédnisone. Les patients recevant une thérapie au long court associant le fluconazole à la prédnisone, devraient faire l'objet d'une surveillance étroite avec recherche des signes d'insuffisance surrénalienne lorsque le fluconazole est interrompu.

Rifabutine (substrat du CYP3A4): La documentation issue de la littérature montre que l'administration conjointe de fluconazole et de rifabutine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la rifabutine. Des cas d'uvéites ont été reportés chez les patients traités par ces deux substances. Les patients traités à la fois par la rifabutine et le fluconazole doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Les sulfamides hypoglycémisants (substrat du CYP2C9): Il a été démontré que le fluconazole prolonge la demi-vie plasmatique du sulfonyl d'urée administré de manière concomitante (chlopropamide, glibenclamide, glipizide et tolbutamide) chez les patients volontaires sains. Le fluconazole et les sulfamides hypoglycémisants oraux peuvent être administrés conjointement chez les patients diabétiques, la possibilité de développer une hypoglycémie doit être considérée et les glycémies doivent être particulièrement bien surveillées.

Tacrolimus et sirolimus (substrats du CYP3A4): la prise concomitante de fluconazole et de 0.15 mg/kg de tacrolimus augmente la C_{min} de 1.4 et 3.1 fois pour des doses respectives de 100 mg et 200 mg de fluconazole. Des cas de néphrotoxicité ont été reportés chez les patients prenant du fluconazole et du tacrolimus. Bien qu'aucune étude sur les interactions existant entre le fluconazole et le sirolimus n'ait été conduite, une interaction similaire du tacrolimus est attendue lors de cette association. Les patients présentant de manière concomitante une thérapie à base de tacrolimus ou de sirolimus et de fluconazole doivent être surveillés étroitement par dosages des concentrations plasmatiques du tacrolimus/sirolimus et la recherche des signes de toxicité.

Théophylline: La prise de 200 mg de fluconazole pendant 14 jours résulte en une baisse de 18% de la clairance plasmatique de la théophylline. Les patients traités par de fortes doses de théophylline ou qui pour d'autres raisons sont plus sensibles aux effets toxiques potentiels de la théophylline, devraient faire l'objet d'une surveillance plus accrue lors de la prise de fluconazole, un ajustement des posologies de la théophylline peut être nécessaire.

Trimétrexate: Le fluconazole peut inhiber le métabolisme du trimétrexate, ayant pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques de celui-ci. Si la combinaison de ces deux substances est nécessaire, les taux de trimétrexate dans le sang ainsi que les symptômes évocateurs de sa toxicité devraient faire l'objet d'un monitoring.

Zidovudine: Les études concernant les interactions médicamenteuses ont montré une augmentation de l'ASC de la zidovudine d'environ 20% et de 70% respectivement lorsque le fluconazole est pris de manière concomitante à des doses de 200 mg et 400 mg par jour, ceci est probablement dû à l'inhibition de la glucoronidation. Les effets indésirables de la zidovudine chez les patients présentant un traitement combiné doivent être surveillés.

Interactions pharmacodynamiques

Les substances capables de rallonger l'intervalle QT: les cas de la littérature indiquent que le fluconazole pourrait induire un allongement de l'intervalle QT ayant pour conséquence des arythmies cardiaques sévères. Les patients traités par le fluconazole et d'autres substances susceptibles de prolonger l'intervalle QT de façon concomitante, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite puisqu'un effet additif ne peut être exclu.

Amphotéricine B: Les études in vitro et in vivo sur les animaux ont montré l'antagonisme entre l'amphotéricine B et les dérivés azolés. Le mécanisme d'action des imidazoles est d'inhiber la

synthèse de l'ergostérol au niveau de la membrane cellulaire fongique. L'amphotéricine B agit en se liant aux stérols de la membrane cellulaire et en changeant ainsi la perméabilité membranaire. Les effets cliniques de cet antagonisme ne sont pas connus à cette date et un effet semblable pourrait avoir lieu avec le complexe cholestéryl sulfate de l'amphotéricine B.

Les études concernant les interactions ont montré qu'aucun changement clinique significatif n'a été observé lors de la prise alimentaire et de l'administration de cimétidine, d'antiacides ou après radiothérapie du corps entier dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse.

4.6 Grossesse et allaitement

Les données sur plusieurs centaines de patientes enceintes traitées avec des posologies standard de fluconazole (moins de 200 mg/jour), administrées en une seule prise ou à des doses répétées au cours du premier trimestre, n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable pour le fœtus.

Plusieurs publications rapportent la survenue d'anomalies congénitales multiples (brachycéphalies, dysplasies auriculaires, fontanelles antérieures géantes, fémurs arqués, synostoses radio-humérales) chez des enfants dont les mères avaient été traitées par fortes doses de fluconazole (400-800 mg/jour) pendant 3 mois ou plus, dans le traitement des coccidioidomycoses. La relation entre ces effets et l'administration de fluconazole n'est pas prouvée.

Chez l'animal, les études ont mis en évidence un effet tératogène (voir paragraphe 5.3 données de sécurité pré cliniques)

Le fluconazole administré à des doses standard et les traitements à court terme ne doivent être utilisés pendant la grossesse que si nécessaire.

L'administration de fluconazole à fortes doses et/ou en traitement prolongé doit être réservée, au cours de la grossesse, aux cas mettant en jeu le pronostic vital.

Allaitement

Le fluconazole passe dans le lait à des concentrations inférieures à celles du plasma.

L'allaitement peut être maintenu après prise isolée d'une dose standard inférieure ou égale à 200 mg de fluconazole.

L'allaitement est déconseillé en cas de traitement à fortes doses ou lors d'un traitement prolongé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le fluconazole n'a aucune influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite ou de l'utilisation de machines, des symptômes tels que les étourdissements occasionnels ou convulsions doivent être pris en considération.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants dûs au traitement ont été reportés chez 4 048 patients ayant reçus du fluconazole pendant 7 jours ou plus au cours d'essais cliniques :

Organes Systèmes	<i>très fréquent</i> >1/10	<i>fréquent</i> >1/100, <1/10	<i>peu commun</i> >1/1,000, <1/100	<i>rare</i> >1/10,000, <1/1,000	<i>très rare</i> <1/10,000
Symptômes généraux			fatigue, malaise, asthénie, fièvre		
Système nerveux périphérique et central		Céphalées	convulsions, étourdissements paresthésies, trémor, vertiges		
Peau et phanères		rash cutané	Prurit	exfoliations cutanées (syndrome de Stevens- Johnson)	
Tube digestif		Nausées et vomissements, douleur abdominale, diarrhées	inappétence, constipation, dyspepsie, flatulence		
Système musculo- squelettique			Myalgies		
Système nerveux végétatif			Sècheresse buccale, transpiration		
Symptômes psychiatriques			insomnie, sommolence		
Foie et voies biliaires		Augmentation significative des ASAT et ALAT ainsi que des phosphatases alcalines	cholestases, atteints hépatocellulaires, ictère, augmentation significative de la bilirubine totale	Nécrose hépatique	
Système des sens			Dysgueusie		
Système hémato- poïétique et Lymphatique			Anémie		
Immunologique				Réaction anaphy- lactique	

Les effets secondaires indésirables ont été plus souvent reportés chez les patients atteints de SIDA (21%) que chez les patients non infectés par ce virus (13%). Cependant, le mécanismes des effets indésirables chez les séro-positifs sont semblables à ceux des patients non porteurs.

De plus, les effets indésirables suivants ont été observés où l'association de cause à effet reste incertaine (études, constatations après la mise sur le marché) :

Organes système	<i>très fréquents</i> >1/10	<i>fréquent</i> >1/100, <1/10	<i>peu commun</i> >1/1,000, <1/100	<i>rare</i> >1/10,000, <1/1,000	<i>très rare</i> <1/10,000
Système nerveux central et périphérique				Convulsions	
Système cutané et phanères				Alopécie	Exfoliation cutanée (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), érythème exudatifforme multiforme
Foie et voies biliaires				Insuffisance hépatique, nécrose hépatique	
Immunologique					anaphylaxie, angio-oedème, œdème de la face et prurit
Système hématopoïétique et lymphatique				leucopénie, y compris neutropénie et agranulocytose, thrombo-cytopénie	
Métabolique				hypercholestérolémie, hypertriglycémie, hypokaliémie	

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, le traitement est symptomatique avec des mesures symptomatiques et lavage gastrique si nécessaire. Le fluconazole est excrété en grande partie dans les urines. Une diurèse forcée pourrait probablement augmenter le taux d'élimination. Une hémodialyse de 3 heures permet d'éliminer 50% des taux plasmatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique

Antifongiques pour utilisation systémique, dérivés triazolés

Code ATC code: J02AC01.

Le fluconazole est un dérivé triazolé aux effets fongistatiques qui permettent l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol fongique, celui-ci serait responsable des lésions de la membrane cellulaire. Le fluconazole est hautement spécifique des enzymes P-450 des cytochromes fongiques. Des posologies quotidiennes de 50 mg de fluconazole n'ont montré aucune influence sur les concentrations sériques de testostérone chez l'homme ou des stéroïdes chez la femme en âge de procréer.

Le spectre des indications inclut un nombre d'agents pathogènes tels que le *Candida albicans* et non *albicans*, le *cryptococcus* spp et les dermatophytes. Le *Candida krusei* est résistant au fluconazole.

Quarante pourcents des *Candida glabrata* sont résistants au fluconazole de façon primaire. Les infections causées par les *Aspergillus* ne doivent pas être traitées par le fluconazole.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption: Le fluconazole est bien réabsorbé après prise orale. La biodisponibilité absolue est supérieure à 90%. L'absorption par voie orale n'est pas affectée par la prise alimentaire concomitante. La concentration plasmatique maximum est atteinte 30 minutes à 1 heure et demi après la prise. 90% de la concentration thérapeutique est atteinte 4-5 jours après dosage une fois par jour.

La concentration plasmatique est proportionnelle à la dose administrée. Après prise de 200 mg de fluconazole, la concentration maximale C_{max} se situe autour de 4.6 mg/l et les concentrations plasmatiques après atteinte du niveau thérapeutique suivant un délai de 15 jours, se situent autour de 10mg/l. Après administration de 400 mg de fluconazole, la C_{max} représente 9 mg/l et les concentrations plasmatiques après atteinte de la dose thérapeutique suivant un délai de 15 jours se situent autour de 18mg/l. La prise de deux fois la dose à J1 résulte en une concentration plasmatique équivalente à 90% du niveau de la dose thérapeutique à J2.

Distribution: Le volume de distribution correspond à la totalité du volume aqueux contenu dans le corps. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est faible (11-12%).

La concentration salivaire correspond à la concentration plasmatique. Chez les patients atteints de méningites fongiques, la concentration de fluconazole dans le liquide cérébro-spinal représente approx. 80% de la concentration plasmatique correspondante.

Le fluconazole se retrouve à des taux supérieurs au niveau de la couche cornée, de l'épiderme, du derme et des glandes sébacées exocrines qu'au niveau du sérum. Le fluconazole se concentre dans la couche cornée. A une dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée représente 23.4 µg/g après 2 doses et 7 jours après la deuxième dose se situe encore autour de 7.1 µg/g.

Elimination: Le fluconazole est excrété par les reins principalement. Approx. 80% de la dose ingérée est excrétée dans les urines sans avoir été métabolisée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance à la créatinine. Aucun métabolite circulant n'a été mis en évidence.

La demi-vie plasmatique se situe autour de 30 heures.

L'enfant est capable d'éliminer le fluconazole plus rapidement que l'adulte. La demi-vie chez l'enfant et l'adolescent de 5 à 15 ans est comprise entre 15.2 et 17.6 heures.

5.3 Données de sécurité pré-clinique

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme qui n'a déjà été recensé dans le SPC.

Dans les études mettant en valeur les atteintes des organes de la reproduction chez le rat, une augmentation de l'incidence des hydronéphroses avec extension pelvienne rénale a été reportée, la létalité embryonnaire est supérieure. Une augmentation des malformations anatomiques et un délai de l'ossification ont été reportés ainsi que les accouchements prolongés et les dystociques. Chez le lapin, ces mêmes études rapportent des avortements spontanés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Les capsules contiennent:

De la fécule de maïs

Des silices colloïdales anhydriques

Du laurylsulfate de sodium

Des stéarates de magnésium.

L'enveloppe capsulaire:

Gélatine

Bleu patent V (E131)

Dioxyde de titane (E171)

Les capsules de 200 mg contiennent également de l'azorubine (E122).

L'encre d'écriture:

Capsules de 50mg:

shellac

Noir charbon E153

Les capsules de 100 mg et 200 mg:

shellac

Noir charbon E153 (encre noire uniquement)

Dioxyde de titane E171 (encre blanche uniquement)

Capsules de 150mg:

shellac

Noir charbon E153 (encre noire uniquement)

Érythrosine E127 (encre bleue uniquement)

Bleu brillant E133 (encre bleue uniquement)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à des températures supérieures à 25 °C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules sont emballées dans des plaquettes en PVC/PVdC et aluminium.

Taille des emballages:

Présentation

Capsules de 50 mg: 3, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 et 100 capsules

Capsules de 100 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 et 100 capsules

Capsules de 150 mg: 1, 2, 4, 6, 10 et 20 capsules.

Capsules de 200 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 et 100 capsules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination (si nécessaire)

Pas d'exigences particulières.

7. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co.)
Van-der-Smissen-Str. 1
D-22067 Hamburg
Allemagne

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE