

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Candi 150mg

Fluconazole 150mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélules Contient
Fluconazole USP 150 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques
Chez l'adulte

·Cryptococcoses neuro-méningées:

oTraitement d'attaque: son efficacité a été démontrée, principalement chez les patients atteints de SIDA. Au cours des autres types d'immunodépression (transplantation d'organes, hémopathies), chez les patients immunocompétents et au cours des formes graves, la place du fluconazole par rapport à l'amphotéricine B n'est pas bien connue. Cette dernière paraît stériliser le LCR plus rapidement.

oLe fluconazole est également indiqué dans le traitement d'entretien des cryptococcoses chez les patients atteints de SIDA. Il doit alors être prescrit indéfiniment.

oL'efficacité du fluconazole dans d'autres localisations cryptococciques pulmonaires ou cutanées est moins bien établie.

·Candidoses systémiques incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), les candidoses œsophagiennes et les candidoses urinaires.

Candida Albicans représente la majorité des espèces isolées dans les études cliniques. L'efficacité n'est pas établie dans les infections dues à d'autres espèces de *Candida*, notamment à *Candida glabrata* et à *Candida krusei* (espèce habituellement résistante).



·Prévention des infections à *Candida* sensibles chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée lors du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aiguës et subissant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Chez l'enfant

·Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé.

·Traitement des candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses œsophagiennes et candidoses urinaires.

·Traitement des cryptococcoses neuro-méningées; le traitement d'entretien au cours du SIDA doit être poursuivi indéfiniment.

4.2. Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte:

Cryptococcoses:

Traitement d'attaque (6 à 8 semaines) 400 mg/jour

Traitement d'entretien (à vie chez les patients atteints de SIDA) 200 mg/jour

Candidoses:

Œsophagiennes 100 mg/jour

Urinaires 100 mg à 200 mg/jour

Candidoses systémiques (candidoses disséminées profondes, candidémies, péritonites) 800 mg le premier jour, puis 400 mg/jour.

Prévention des candidoses:

La posologie recommandée est de 400 mg/j en une prise quotidienne. L'administration de fluconazole doit débuter dès l'initiation de la chimiothérapie ou du conditionnement de la greffe. Elle doit se poursuivre jusqu'à sept jours après la remontée des taux des polynucléaires neutrophiles au dessus de $1000/\text{mm}^3$ ou pendant une durée plus longue (jusqu'à 75 jours).

La durée de traitement dépend de la réponse clinique.



Chez le prématuré, le nouveau-né à terme et jusqu'à 28 jours de vie:

Leurs données cinétiques suggèrent une élimination plus lente dans cette tranche d'âge. Cependant, le caractère parcellaire et l'insuffisance des données cliniques ne permettent pas actuellement de proposer une posologie.

Chez le nourrisson et l'enfant:

· Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé: la posologie recommandée est de 3 mg/Kg/j toutes les 24 h.

· Traitement des candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses œsophagiennes et candidoses urinaires: la posologie recommandée est de 6-12 mg/Kg/j toutes les 24 h en fonction de la sévérité de la maladie.

· Traitement des cryptococcoses neuro-méningées; le traitement d'entretien au cours du SIDA doit être poursuivi indéfiniment: la posologie recommandée est de 6-12 mg/Kg/j toutes les 24 h en fonction de la sévérité de la maladie.

Chez le sujet âgé:

La prescription sera prudente.

La posologie sera ajustée selon le chiffre de la clairance de la créatinine.

En l'absence d'insuffisance rénale, la posologie habituelle recommandée chez l'adulte sera adoptée. Chez les patients en insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/mn) la posologie sera ajustée comme il est décrit plus loin.

Insuffisance rénale:

Le fluconazole est éliminé principalement par voie urinaire sous forme inchangée.

On administrera une dose initiale de 100 à 400 mg lors de la mise en place d'un traitement par le fluconazole chez l'insuffisant rénal. Après une première administration, la posologie journalière sera adaptée en fonction de l'indication et du tableau ci-dessous.



Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose recommandée (Pourcentage de la dose usuelle ou intervalle de temps entre chaque dose habituelle)
> 50	100 % ou 24 h
11 à 50	50 % ou 48 h
Patients sous dialyse	une administration après chaque séance de dialyse.

Chez les enfants insuffisants rénaux une dose de charge de 3 mg/kg sera administrée. Puis la posologie d'entretien sera adaptée, comme chez l'adulte, selon le tableau.

Mode d'administration:

Les gélules ne sont pas indiquées chez l'enfant de moins de 6 ans.

Forme à utiliser chez l'enfant



Enfant < 15 kg < 6 ans	Enfant > 15 kg > 6 ans	Enfant > 15 kg < 6 ans	Enfant < 15 kg > 6 ans
· Fluconazole 50 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable · Fluconazole 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion	· Fluconazole 50 mg, gélule · Fluconazole 50 mg/5 ml poudre pour suspension buvable · Fluconazole 100 mg, gélule · Fluconazole 200 mg, gélule · Fluconazole 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable · Fluconazole 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion	· Fluconazole 50 mg/5 ml poudre pour suspension buvable · Fluconazole 200 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable · Fluconazole 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion	· Fluconazole 50 mg, gélule · Fluconazole 50 mg/5 ml poudre pour suspension buvable · Fluconazole 100 mg, gélule · Fluconazole 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion

4.3. Contre-indications

Le fluconazole NE DOIT PAS ETRE ADMINISTRE dans les cas suivants:

- hypersensibilité au fluconazole et/ou à d'autres dérivés azolés,
- chez l'enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique,
- grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6),
- en association avec:
 - ocisapride,
 - opimozide.

(voir rubrique 4.5).

Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE en cas d'association avec l'halofantrine (voir rubrique 4.5).



4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients présentant des atteintes connues hépatiques et/ou rénales ainsi que lorsqu'une pathologie sévère est associée, une surveillance des tests hépatiques est conseillée; l'arrêt du fluconazole sera envisagé en cas d'aggravation d'une anomalie préalable des tests hépatiques.

Le patient devra être informé qu'en cas de survenue de symptômes évocateurs d'atteinte hépatique grave (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements, ictère) le traitement par fluconazole devra être immédiatement arrêté et qu'il devra consulter un médecin.

Une surveillance clinique particulière s'impose chez les patients ayant préalablement présenté une réaction cutanée associée à la prise de fluconazole ou un autre dérivé azolé. Le patient devra être informé qu'en cas de survenue de lésions bulleuses, le fluconazole devra être immédiatement arrêté et qu'il devra consulter un médecin le plus rapidement possible.

Les azolés, dont le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Dans les études de surveillance post-marketing chez des patients traités par fluconazole, de rares cas d'allongement de l'intervalle QT ainsi que des torsades de pointes ont été rapportés.

Ces notifications font état de patients présentant des pathologies lourdes et de nombreux autres facteurs de risque notamment un allongement congénital du QT, des désordres électrolytiques ou certains traitements associés susceptibles d'y contribuer.

Le fluconazole devra être administré avec précaution chez les patients présentant des conditions pro-arythmogènes.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le fluconazole exerce une activité très spécifique sur les enzymes dépendant du cytochrome P₄₅₀ d'origine fongique.

Associations contre-indiquées

+ Cisapride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Pimozide



Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

+ Halofantrine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si cela est possible, interrompre l'antifongique azolé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Alfentanil

Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.

Adapter la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par le fluconazole.

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR: adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le fluconazole et 8 jours après son arrêt.

+ Ciclosporine

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (inhibition de son métabolisme) et de la créatininémie.

Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.

+ Névirapine

Doublement des concentrations de névirapine avec risque d'augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie névirapine.

+ Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne)



Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre des valeurs toxiques. Mécanisme invoqué: inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne.

Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le fluconazole et après son arrêt.

+ Sulfamides hypoglycémiants

Augmentation du temps de demi-vie du sulfamide avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques. Prévenir le patient du risque d'hypoglycémie, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter la posologie du sulfamide pendant le traitement par le fluconazole.

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).

Espacer les prises des deux anti-infectieux, surveiller la concentration plasmatique de l'azolé antifongique et adapter éventuellement la posologie.

+ Rifabutine

Risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites): augmentation de ses concentrations plasmatiques et de celles de son métabolite actif.

Surveillance clinique régulière.

+ Théophylline (base et sels) et aminophylline

Augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution de la clairance de la théophylline).

Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par le fluconazole et après son arrêt.

+ Triazolam



Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du triazolam pendant le traitement par le fluconazole.

+ Tacrolimus

Augmentation possible des concentrations circulantes de tacrolimus (inhibition de son métabolisme hépatique) et de la créatininémie.

Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations circulantes de tacrolimus et adaptation éventuelle de la posologie.

Associations à prendre en compte

+ Contraceptifs hormonaux

Trois études de pharmacocinétique associant un contraceptif oral à l'administration de doses multiples de fluconazole ont été réalisées.

Aucune modification significative du taux d'hormones a été constatée chez les patients traitées à 50 mg de fluconazole; cependant à une dose journalière de 200 mg, l'AUC de l'éthinyl estradiol et de la noréthindrone était augmentée respectivement de 40 % et de 24 %.

Dans une étude à 300 mg par jour de fluconazole, l'AUC de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone était augmentée respectivement de 24 % et de 13 %.

Ainsi, l'utilisation à dose multiple du fluconazole à ces doses n'a pas entraîné de changement de l'efficacité du contraceptif associé par voie orale.

+ Losartan

Risque de diminution de l'efficacité du losartan, par inhibition de la formation de son métabolite actif par le fluconazole.

- **En l'absence d'études cliniques**, l'association du fluconazole avec des bases xanthiques et l'INH doit être prudente: un suivi clinique voire biologique est alors nécessaire.

- **Diurétiques**: Une augmentation des taux plasmatiques (40 %) du fluconazole a été observée chez le sujet volontaire sain, recevant simultanément de l'hydrochlorothiazide.



Bien qu'elle ne puisse être exclue, cette augmentation ne nécessite pas d'ajustement posologique du fluconazole chez les patients sous diurétiques.

- Les études d'interaction à doses multiples de fluconazole n'ont montré:

- oà la posologie de 50 mg/jour, aucune modification de la cinétique des œstrogénostatifs chez la femme;

- oà la posologie de 200 à 400 mg/jour chez le sujet mâle volontaire sain, aucune conséquence sur le taux d'hormones stéroïdiennes ou sur la réponse du test de stimulation à l'ACTH.

Le fluconazole administré à 50 mg/jour pendant 28 jours n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de testostérone chez le sujet mâle et les concentrations des hormones stéroïdiennes chez la femme en âge de procréer.

- Aucune modification de l'absorption du fluconazole pouvant avoir des conséquences cliniques ne s'est produite au cours des études d'interaction avec l'alimentation, la cimétidine, les anti-acides, une irradiation corporelle totale dans les greffes de moelle.

- Bien qu'il n'ait pas été conduit d'études d'interaction entre le fluconazole et la zidovudine et/ou la pentamidine, ces médicaments ont été utilisés simultanément chez des patients atteints du SIDA sans qu'aucune différence significative dans l'incidence des effets indésirables n'ait été relevée.

- Les études d'interaction avec l'antipyrine indiquent que son métabolisme n'est pas affecté par le fluconazole administré à dose unique ou à doses répétées.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études expérimentales chez l'animal ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un effet tératogène et dans l'espèce humaine les données sont insuffisantes pour préciser le risque.

Par conséquent, la prescription du fluconazole est contre-indiquée pendant la grossesse sauf chez les patientes présentant des infections fongiques sévères ou potentiellement létales chez lesquelles le fluconazole peut alors être utilisé si l'on considère que le bénéfice attendu est supérieur au risque pour le fœtus. Chez la femme en âge de procréer des moyens efficaces de contraception devront être instaurés.

Allaitement

Les concentrations de fluconazole retrouvées dans le lait sont similaires à celles du plasma, le fluconazole est donc contre-indiqué pendant la période d'allaitement.

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

Sans objet.



L'activité *in vivo* du fluconazole paraît nettement plus marquée que ne le laissent éventuellement prévoir les tests *in vitro*.

Espèces habituellement sensibles

- *Candida* et en particulier *albicans*
- *Cryptococcus neoformans*

Espèces habituellement résistantes

- *Candida krusei*
- Dermatophytes (*microsporum*, *trichophyton*)
- *Aspergillus sp.*

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les formes orales et intraveineuse du fluconazole sont équivalentes du point de vue pharmacocinétique.

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et sa biodisponibilité absolue est de 90%. Son absorption n'est pas modifiée par l'alimentation. Les pics de concentration plasmatique chez le sujet à jeun surviennent entre 0,5 et 1,5 heures après l'administration.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose:

- après administration de 200 mg de fluconazole, la C_{max} est de 4,6 mg/l et les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre au 15^{ème} jour sont de 10 mg/l.
 - après administration de 400 mg de fluconazole, la C_{max} est de 9 mg/l et les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre au 15^{ème} jour sont de 18 mg/l.
- Après administrations répétées de la dose quotidienne habituelle, 90 % des taux observés à l'état d'équilibre sont atteints au jour 4-5.

L'administration d'une dose de charge le 1^{er} jour représentant 2 fois la dose quotidienne habituelle permet d'obtenir, le 2^{ème} jour, des taux équivalents à 90 % des taux observés à l'état d'équilibre.

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés.

Les concentrations salivaires et les sécrétions bronchiques sont voisines des concentrations plasmatiques.

Chez les patients présentant une méningite d'origine fongique, les taux dans le LCR sont équivalents à 80 % environ des taux sanguins.



Le volume apparent de distribution est voisin de celui de l'eau corporelle totale (0,6 - 0,7 l/kg). La liaison aux protéines est faible (12 %).

La demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures. Le fluconazole s'élimine essentiellement par voie rénale et 80 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée.

Le fluconazole est faiblement métabolisé (11 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme de métabolites dans les urines) et sa posologie ne semble pas devoir être modifiée au cours des hépatopathies.

La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. En conséquence, la dose journalière sera réduite chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 50 ml/mn.

Le fluconazole est hémodialysé avec une diminution de près de 50 % de la concentration sérique après environ 3 heures d'hémodialyse.

5.3. Données de sécurité préclinique
Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Incompatibilités
Sans objet.

6.2. Durée de conservation
3 ans.

6.3. Précautions particulières de conservation
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4. Précautions particulières d'élimination et de manipulation
Sans objet.



7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marche

Alice pharma pvt.ltd

unit no.a – 302 3rd floor, everest nivarainfotech park turbhe,
Plot no d3 ttc industrial area m.i.d.c. turbhe, navi mumbai - 400705
Phone : +91-22-41023100/08/09

8. D'autorisation de mise sur le marche

[à compléter par le titulaire]

9. Date de premiere autorisation/de renouvellement de l'autorisation

[à compléter par le titulaire]

10. Date de mise a jour du texte

[à compléter par le titulaire]

11. Dosimetrie

Sans objet.

12. Instructions pour la preparation des radiopharmaceutiques

Sans objet.

Conditions de prescription et de delivrance

Liste i.

