

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CANDIMAX 100 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fluconazole

..... 100 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

· Cryptococcoses neuro-méningées:

o Traitement 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.

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

o L'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), candidoses œsophagiennes et 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.

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, péritonite)	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 7 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 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/min) 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)
> 50	100% ou 24 h
11 à 50	50% ou 48 h
Patients sous dialyse	une administration après chaque séance de dialyse.

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,
 - grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6),
 - en association avec:
 - o le cisapride,
 - o le pimozide.
- (voir rubrique 4.5)

Le fluconazole EST GENELEMENT DECONSEILLE en association avec l'halofantrine (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Enfant: les données disponibles sont trop limitées pour recommander son 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.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointes ont été signalés avec le fluconazole. Bien que la relation entre allongement de l'intervalle QT et prise de fluconazole ne soit pas formellement établie, l'administration de fluconazole doit être prudente et réalisée sous surveillance clinique et électrocardiographique chez les patients présentant:

- un allongement congénital de l'intervalle QT;

- une cardiopathie;
- une bradycardie significative;
- des troubles du rythme cardiaque;
- un traitement connu pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être surveillées et corrigées si nécessaire avant le traitement et au cours du traitement par fluconazole.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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 de rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Pimozide

Risque majoré de troubles de 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'azolé antifongique. 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, tacrolimus

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 de la névirapine.

+ Phénytoïne

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.

+ Médicaments allongeant l'intervalle QT (autres que cisapride, halofantrine, pimozide). Surveillance clinique et électrocardiographique (voir rubrique 4.4).

Associations à prendre en compte

+ Losartan

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

+ 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.

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.

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

- à la posologie de 50 mg/jour, aucune modification de la cinétique des œstroprogestatifs chez la femme;
- à 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.

4.8. Effets indésirables

Les effets gastro-intestinaux et cutanés sont les effets indésirables les plus couramment rencontrés.

Effets gastro-intestinaux: nausées, flatulence, douleurs abdominales, diarrhées.

Effets allergiques et cutanés: réactions cutanées sévères à type de toxidermies bulleuses (syndrome de Steven-Johnson, syndrome de Lyell, en particulier au cours du SIDA), réactions anaphylactiques, éruptions cutanées, urticaire.

Des cas d'alopécies généralement réversibles ont été rapportés.

Effets généraux: céphalées pouvant être éventuellement liées au produit.

Effets hépatiques: augmentation des transaminases hépatiques généralement réversibles à l'arrêt du traitement, des atteintes hépatiques sévères éventuellement associées à des taux sériques élevés de fluconazole (voir rubrique 4.4) d'évolution parfois fatale ont été exceptionnellement rapportées.

Effets hématologiques: leucopénies (neutropénies, agranulocytose), thrombopénies.

Effets cardiaques: allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.9. Surdosage

En cas de surdosage le traitement est symptomatique avec des soins adaptés et un lavage gastrique si nécessaire. Le fluconazole est en grande partie éliminé dans les urines; son élimination est favorisée par une diurèse provoquée. Une séance d'hémodialyse de 3 heures permet d'abaisser d'environ 50% les taux plasmatiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE**,

Code ATC: **J02AC01**.

(J: Anti-infectieux)

Le fluconazole est un agent antifongique bistriazolé utilisable par voie orale.

Le fluconazole agit en inhibant la biosynthèse de l'ergostérol d'origine fongique. Il est plus spécifique de la synthèse des stérols des champignons que de celle des stérols des mammifères.

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 kruzei

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 1er 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/min. 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. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Enveloppe de la gélule: gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C, dans l'emballage d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRE CONSULTING PHARMA FORMULATIONS

BP 364, Bingerville Akouai Santé

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

E-2019-0845

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION**

06/02/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Sans objet

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE
DELIVRANCE**

Liste I.