

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

**VIKFLU 150
(FLUCONAZOLE GÉLULES BP 150 MG)**

Logo du laboratoire:



ACTON PHARMA PRIVATE LIMITED.

Résumé des Caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VIKFLU 150 (Fluconazole Gélules BP 150 mg)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient :

Fluconazole BP..... 150 mg

Excipients.....q.s

Couleur: Colorant utilisé approuvé

N°	COMPOSITION	SPECIFICATION	Qté / gélule (mg)
1.	Fluconazole BP	BP	150.00
2.	Cellulose Microcristalline	BP	78.60
3.	Amidon de maïs	BP	20.00
4.	Talc purifié	BP	2.70
5.	Dioxyde de silice colloïdal	BP	1.50
6.	Polyvinylpyrrolidone(K-30)	BP	0.20
7.	Glycolate d'amidon sodique	BP	14.00
8.	Stéarate de magnésium	BP	3.00
9.	Capsules de gélatine dure(Size '2') rouge/blanc.	IHS	66.00

* La quantité peut varier en fonction du dosage de la matière première ajoutée

3. FORME PHARMACEUTIQUE:

Capsule de gélatine dure

Aspect: Corps rouge et capsules blanches de taille "2", gélules à gélatine dure à verrouillage automatique contenant une poudre de couleur blanche.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fluconazole Capsule BP 150 mg est indiqué pour le traitement des infections fongiques suivantes:

- Coccidioidomycose.
- Candidose invasive.
- Candidose vaginale, aiguë ou récurrente; quand la thérapie locale n'est pas appropriée.
- Balanite à Candida lorsque le traitement local n'est pas approprié.

- Candidose muqueuse, y compris la candidose oropharyngée, œsophagienne, la candidémie et la candidose cutané-muqueuse chronique.
- Candidose orale atrophique chronique (mal à la bouche de la prothèse dentaire) si l'hygiène dentaire ou un traitement topical sont insuffisants.
- Dermatomycose, y compris tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor et infections cutanées à candida, lorsqu'un traitement systémique est indiqué.
- Méningite à cryptocoques.
- Tinea unguinum (onychomycose) lorsque d'autres agents ne sont pas considérés comme appropriés.

Le fluconazole est indiqué chez l'adulte pour la prophylaxie de:

- Rechute de méningite à cryptocoque chez les patients présentant un risque élevé de récurrence.
- Rechute de candidose oropharyngée ou œsophagienne chez des patients infectés par le VIH et à risque de rechute
- Réduire l'incidence des candidoses vaginales récurrentes (4 épisodes ou plus par an).
- Prophylaxie des infections à candidose chez les patients présentant une neutropénie prolongée (tels que les patients atteints de tumeurs malignes hématologiques recevant une chimiothérapie ou ceux recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques).

Le fluconazole est indiqué chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les tout-petits, les enfants et les adolescents de 0 à 17 ans:

Le fluconazole est utilisé dans le traitement de la candidose muqueuse (oropharyngée, œsophagienne), de la candidose invasive, de la méningite à cryptocoque et de la prophylaxie des infections à Candida chez les patients immunodéprimés. Le fluconazole peut être utilisé comme traitement d'entretien pour prévenir la rechute de la méningite à cryptocoque chez les enfants présentant un risque élevé de récurrence.

Le traitement peut être instauré avant que les résultats des cultures et autres études de laboratoire ne soient connus; Cependant, une fois que ces résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Administration – voie orale

Adultes

Dose unique de 150mg

Patients âgés et insuffisants rénaux :

Pas d'ajustement de doses : Dose unique de 150 mg

Indications		Posologie	Durée du traitement
Cryptococcose	Traitement de la méningite à cryptocoque.	Dose de charge: 400 mg le jour 1 Dose ultérieure: 200 mg à 400 mg par jour	Habituellement au moins 6 à 8 semaines. Dans les infections mettant la vie en danger, la dose quotidienne peut être augmentée à 800 mg
	Traitement d'entretien pour prévenir la rechute de méningite à cryptocoque chez les patients présentant un risque élevé de récurrence	200 mg par jour	Indéfiniment à une dose quotidienne de 200 mg
Coccidioidomycose		200 mg à 400 mg	11 mois à 24 mois ou plus selon le patient. 800 mg par jour peuvent être envisagés pour certaines infections et en particulier pour les maladies méningées
Candidose invasive		Dose de chargement: 800 mg le jour 1 Dose ultérieure: 400 mg par jour	En général, la durée recommandée du traitement de la candidémie est de 2 semaines après le premier résultat d'hémoculture négatif et la résolution des signes et symptômes attribuables à la candidémie.
Traitement de la candidose muqueuse	Candidose oropharyngée	Dose de charge: 200 mg à 400 mg le jour 1 Dose ultérieure: 100 mg à 200 mg par jour	7 à 21 jours (jusqu'à ce que la candidose oropharyngée soit en rémission). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients dont la fonction immunitaire est gravement compromise
	Candidose œsophagienne	Dose de charge: 200 mg à 400 mg le jour 1 Dose ultérieure: 100 mg à 200 mg par jour	14 à 30 jours (jusqu'à ce que la candidose œsophagienne soit en rémission). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients dont la fonction immunitaire est gravement

			compromise
	Candiduria	200 mg à 400 mg par jour	7 à 21 jours. Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients dont la fonction immunitaire est gravement compromise
	Candidose atrophique chronique	50 mg par jour	14 jours
	Candidose cutanéomuqueuse chronique	50 mg à 100 mg par jour	Jusqu'à 28 jours. Périodes plus longues dépendant à la fois de la gravité de l'infection ou de l'immunodéficience et de l'infection
Prévention de la rechute de la candidose muqueuse chez les patients infectés par le VIH et présentant un risque élevé de rechute	Candidose oropharyngée	100 mg à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine	Une période indéterminée pour les patients en immunodépression chronique
	Candidose oesophagienne	100 mg à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine	Une période indéterminée pour les patients en immunodépression chronique
Candidose génitale	- Candidose vaginale aiguë - Balanite à Candidal	150 mg	Une seule dose
	Traitement et prophylaxie des candidoses vaginales récurrentes (4 épisodes ou plus par an).	150 mg tous les trois jours pour un total de 3 doses (jours 1, 4 et 7) suivies de 150 mg, une dose d'entretien une fois par semaine	Dose d'entretien: 6 mois.
Dermatomycose	- <i>pied d'athlète</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>infections à candida</i>	150 mg une fois par semaine ou 50 mg une fois par jour	2 à 4 semaines, le tinea pedis peut nécessiter un traitement pendant 6 semaines
	<i>teinte versicolor</i>	300 mg à 400 mg une fois par semaine	1 à 3 semaines
		50 mg une fois par jour	2 à 4 semaines
	tinea unguium (onychomycose)	150 mg une fois par semaine	Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que l'ongle infecté soit remplacé (l'ongle non infecté se développe). La repousse des ongles nécessite normalement 3 à 6 mois

			voire 6 à 12 mois. Cependant, les taux de croissance peuvent varier considérablement chez les individus et selon l'âge. Après un traitement réussi des infections chroniques à long terme, les ongles restent parfois défigurés.
Prophylaxie des infections à Candida chez les patients atteints de neutropénie prolongée		200 mg à 400 mg	Le traitement doit commencer plusieurs jours avant l'apparition anticipée de la neutropénie et se poursuivre pendant 7 jours après le rétablissement de la neutropénie, une fois que le nombre de neutrophiles dépasse 1 000 cellules par mm ³ .

4.3 Contre-indications

- si vous prenez de l'astémizole, de la terfénadine (médicaments antihistaminiques utilisé pour traiter les allergies)
- si vous prenez du cisapride (utilisé pour les maux d'estomac)
- si vous prenez du pimozide (utilisé pour traiter des troubles mentaux)
- si vous prenez de la quinidine (utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque)
- si vous prenez de l'erythromycine (antibiotique pour traiter les infections)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Système hépatobiliaire

Le fluconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Le fluconazole a été associé à de rares cas de toxicité hépatique grave, y compris le décès, principalement chez les patients présentant une maladie sous-jacente grave. En cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation évidente n'a été observée avec la dose quotidienne totale, la durée du traitement, le sexe ou l'âge du patient. L'hépatotoxicité du fluconazole a généralement été réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients qui développent des tests de la fonction hépatique anormaux au cours du traitement par le fluconazole doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour détecter l'apparition de lésions hépatiques plus graves.

Le patient doit être informé des symptômes évocateurs d'effet hépatique grave (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et jaunisse). Le traitement par le fluconazole doit être immédiatement interrompu et le patient doit consulter un médecin.

Réactions dermatologiques

Les patients ont rarement développé des réactions cutanées exfoliatives, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, au cours du traitement par le fluconazole. Les patients atteints du sida sont plus susceptibles de développer de graves réactions cutanées à de nombreux médicaments. Si une éruption cutanée se développe chez un patient traité pour une infection fongique superficielle considérée comme pouvant être attribuée au fluconazole, il convient de cesser le traitement par cet agent. Si les patients atteints d'infections fongiques invasives / systémiques développent des éruptions cutanées, celles-ci doivent être étroitement surveillées et le fluconazole doit être arrêté en cas de développement de lésions bulleuses ou d'érythème.

L'hypersensibilité

Dans de rares cas, une anaphylaxie a été rapportée.

Système cardiovasculaire

Certains azolés, y compris le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Au cours de la surveillance post-commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été observés chez des patients prenant du fluconazole. Ces rapports incluaient des patients gravement malades présentant de multiples facteurs de risque confondants, tels qu'une cardiopathie structurale, des anomalies électrolytiques et des médicaments concomitants pouvant avoir été contributifs.

Le fluconazole doit être administré avec prudence aux patients présentant ces affections potentiellement pro-arythmiques. L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et qui sont métabolisés via le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée.

Système rénal

Utiliser avec prudence chez les patients présentant une dysfonction rénale.

Insuffisance surrénale

Le kétoconazole est connu pour provoquer une insuffisance surrénalienne, et ceci pourrait également être observé bien que rarement, être applicable au fluconazole.

L'insuffisance surrénalienne liée à un traitement concomitant par la prednisone est décrite à la rubrique 4.5 intitulée Effet du fluconazole sur d'autres médicaments.

Teigne

Le fluconazole a été étudié pour le traitement de la teigne chez les enfants. Il a été démontré que la griséofulvine n'était pas supérieure et le taux de réussite global était inférieur à 20%. Par conséquent, Vikflu ne doit pas être utilisé pour le traitement de la teigne.

Cryptococcose

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement de la cryptococcose d'autres sites (par exemple, la cryptococcose pulmonaire et cutanée) sont limitées, ce qui empêche les recommandations posologiques.

Mycoses endémiques profondes

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement d'autres formes de mycoses endémiques telles que la paracoccidioïdomycose, la sporotrichose lymphocutanée et l'histoplasmosse sont limitées, ce qui empêche de recommander des doses spécifiques.

Halofantrine

Il a été démontré que l'halofantrine prolongeait l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et constitue un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine n'est donc pas recommandée.

Cytochrome P450

Le fluconazole est un puissant inhibiteur du CYP2C9 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur du CYP2C19. Les patients traités par Vikflu et traités de façon concomitante avec des médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite métabolisée par CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 doivent être surveillés.

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

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament

Pévenez immédiatement votre médecin si vous prenez de l'astémizole, de la terfénadine (un antihistaminique pour traiter les allergies) ou du cisapride (utilisé pour les maux d'estomac) ou du pimozide (utilisé pour traiter les troubles mentaux) ou de la quinidine (utilisé pour traiter les arythmies cardiaques) ou de l'érythromycine (un antibiotique pour traiter les infections) car ces produits ne doivent pas être pris avec Fluconazole.

Certains médicaments peuvent interagir avec Fluconazole.

Veillez prévenir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants:

rifampicine ou rifabutine (antibiotiques destinés à traiter les infections)
alfentanil, fentanyl (utilisés comme anesthésiques)
amitriptyline, nortriptyline (utilisés comme antidépresseurs)
amphotéricine B, voriconazole (anti-fongiques)
médicaments qui fluidifient le sang afin d'éviter la formation de caillots sanguins (warfarine ou médicaments similaires)
benzodiazépines (midazolam, triazolam ou médicaments similaires) utilisées pour vous aider à dormir ou pour soulager une anxiété
carbamazépine, phénytoïne (utilisées pour traiter les crises d'épilepsie)
nifédipine, isradipine, amlodipine, félodipine, et losartan (contre l'hypertension artérielle)
Cyclosporine, évérolimus, sirolimus ou tacrolimus (pour prévenir le rejet du greffon)
Cyclophosphamide, vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine ou médicaments similaires) utilisées pour traiter le cancer
halofantrine (utilisée pour traiter le paludisme)
statines (atorvastatine, simvastatine et fluvastatine ou médicaments similaires) utilisées pour réduire l'hyper-cholestérolémie
méthadone (utilisée contre les douleurs)
célécoxib, flubiprofène, naproxène, ibuprofène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac (anti-inflammatoires non stéroïdiens)
contraceptives oraux
zidovudine, également connue sous le nom d'AZT; saquinavir (utilisé chez les patients infectés par le VIH)
Médicaments contre le diabète tels que le chlorpropamide, le glibenclamide, le glipizide ou le tolbutamide
théophylline (utilisée pour contrôler l'asthme)
vitamine A (complément nutritionnel)

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Utilisation pendant la grossesse:

Des anomalies congénitales multiples (brachycéphalie, dysplasie de l'oreille, fontanelle antérieure géante, courbure fémorale et synostose radio-humérale) ont été rapportées chez des nourrissons dont la mère a été traitée pendant au moins trois mois ou plus à fortes quotidiennes de fluconazole pour la coccidioïdomycose. La relation entre le fluconazole et ces événements n'est pas claire.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction.

Les données de plusieurs centaines de femmes enceintes traitées avec des doses standard (<200 mg / jour) de fluconazole, administrées en dose unique ou répétée au cours du premier trimestre, ne montrent aucune augmentation du risque d'effets indésirables chez le fœtus.

Le fluconazole à doses standard et les traitements à court terme ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Le fluconazole à la dose élevée et / ou lors de régimes prolongés ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'infections potentiellement fatales.

Utilisation en lactation:

Le fluconazole est présent dans le lait maternel humain à des concentrations inférieures à celles du plasma. L'allaitement peut être maintenu après une utilisation unique d'une dose standard de 200 mg de fluconazole ou moins. L'allaitement n'est pas recommandé après une utilisation répétée ou après l'administration d'une dose élevée de fluconazole.

La fertilité

Le fluconazole n'a pas affecté la fertilité des rats mâles ou femelles.

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

Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que vertiges ou des crises d'épilepsie peuvent survenir.

4.8 Effets indésirables

Quelques personnes développent des réactions allergiques mais les réactions allergiques graves sont rares. Si vous présentez les symptômes suivants, prévenez immédiatement votre médecin.

Sifflement respiratoire soudain, difficultés à respirer ou oppression dans la poitrine

Gonflement des paupières, du visage ou des lèvres.

Rougeur de la peau avec démangeaisons sur tout le corps ou démangeaisons au niveau des taches rouges

Éruption cutanée

Réactions cutanées sévères telles qu'une éruption entraînant la formation de bulles (pouvant toucher la bouche et la langue)

Les signes hépatiques :

Fatigue

Perte d'appétit

Vomissements

Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)

Les effets indésirables fréquents qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 100 sont énumérés ci-dessous:

Maux de tête

Maux d'estomac, diarrhée, nausées, vomissements

Augmentation des tests sanguins liée au fonctionnement du foie

Éruption

Les effets indésirables peu fréquents qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 1000 sont énumérés ci-dessous:

Réduction du nombre de globules rouges pouvant entraîner une pâleur de la peau et provoquer une faiblesse ou un essoufflement
Diminution de l'appétit
Sensation de somnolence
Crise d'épilepsie, étourdissements, picotements ou engourdissement, modification de la sensation du goût
Constipation, sécheresse de la bouche
Douleurs musculaires
Atteinte du foie et jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)
papules, bulles (urticaire), démangeaisons, augmentation des sueurs
Fatigue, sensation générale de malaise, fièvre

Les effets indésirables rares qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 10.000 sont énumérés ci-dessous:

- diminution du nombre de globules blancs
(Cellules sanguines qui contribuent à combattre les infections) et des plaquettes (cellules sanguines qui contribuent à arrêter les saignements)
- coloration rouge ou violette de la peau pouvant être due à un faible nombre de plaquettes ou à d'autres modifications des cellules sanguines
- Faible taux de potassium dans le sang
- Modifications biochimiques sanguines (taux élevés de cholestérol, de graisses dans le sang)
- Anomalies à l'électrocardiogramme (ECG), modification de la fréquence ou du rythme cardiaque
- Insuffisance hépatique
- Réactions allergiques (parfois sévères), y compris éruption bulleuse généralisée et desquamation de la peau, réactions cutanées sévères, gonflement des lèvres ou du visage
- Perte de cheveux

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage avec Fluconazole Gélule ont été rapportés, ainsi que des hallucinations et un comportement paranoïaque.

5. Pharmacologiques

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Antimycotiques à usage systémique – dérivés de triazole, ATC code: J02AC01

Mécanisme d'action

Fluconazole, une molécule de la classe des antifongiques triazolés. Son principal mode d'action est l'inhibition de la déméthylation du 14 alpha-lanostérol induit par le cytochrome P-450, une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol. L'accumulation de 14 alpha-méthyl stérols est en corrélation avec la perte subséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Le fluconazole s'est révélé plus

sélectif pour les enzymes fongiques du cytochrome P-450 que pour divers systèmes enzymatiques du cytochrome P-450 de mammifères.

Il a été démontré que le fluconazole à 50 mg par jour, administré pendant 28 jours au maximum, n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes ni sur les concentrations de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le fluconazole, à raison de 200 à 400 mg par jour, n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse stimulée par l'ACTH chez des volontaires masculins en bonne santé. Les études d'interaction avec l'antipyrine indiquent que des doses uniques ou multiples de fluconazole à 50 mg n'affectent pas son métabolisme.

Susceptibilité in vitro:

In vitro, le fluconazole présente une activité antifongique contre la plupart des espèces de *Candida* cliniquement courantes (y compris *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* présente un large éventail de susceptibilités, tandis que *C. krusei* est résistant au fluconazole.

Le fluconazole présente également une activité in vitro contre *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus gattii* ainsi que les moisissures endémiques: dermatite de *Blastomyces*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* et *Paracoccidioides brasiliensis*.

Relation pharmacocinétique / pharmacodynamique

Dans les études chez l'animal, il existe une corrélation entre les valeurs de CMI et l'efficacité contre les mycoses expérimentales dues à *Candida* spp. Dans les études cliniques, il existe une relation linéaire presque 1: entre l'ASC et la dose de fluconazole. Il existe également une relation directe bien qu'imparfaite entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique réussie de la candidose orale et dans une moindre mesure de la candidémie au traitement. De même, la guérison est moins probable pour les infections causées par des souches avec une CMI plus élevée en fluconazole.

Mécanismes de résistance

Candida spp a développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux antifongiques azolés. Les souches fongiques ayant développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance sont connues pour présenter des concentrations inhibitrices minimales (CMI) élevées pour le fluconazole, ce qui a un effet défavorable sur l'efficacité in vivo et clinique.

On a signalé des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, souvent intrinsèquement non susceptibles au fluconazole (par exemple *Candida krusei*). De tels cas peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif.

Points d'arrêt (selon EUCAST)

Basé sur des analyses de données pharmacocinétiques / pharmacodynamiques (PK / PD), de susceptibilité in vitro et de réponses cliniques, EUCAST-AFST (Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens) a déterminé les points de rupture du fluconazole chez les espèces de *Candida* (document de référence EUCAST Fluconazole (2007) -version 2). Ceux-ci ont été divisés en points de rupture non liés aux espèces; qui ont été déterminés principalement sur la base de données pharmacocinétiques / pharmacodynamiques et sont indépendants de la distribution de la CMI d'espèces spécifiques et des seuils de détection d'espèce pour les espèces les plus fréquemment associées à une infection humaine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole sont similaires après administration par voie intraveineuse ou orale.

Absorption

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et les concentrations plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) représentent plus de 90% des concentrations atteintes après une administration intraveineuse. L'absorption orale ne modifie pas l'absorption intraveineuse. Les concentrations plasmatiques maximales à jeun se produisent entre 0,5 et 1,5 heure après l'administration de la dose, avec une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 30 heures. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. 90% des niveaux d'état d'équilibre sont atteints au 4ème et 5ème jours avec plusieurs doses quotidiennes. L'administration d'une dose de charge (au jour 1) de deux fois la dose quotidienne habituelle permet aux taux plasmatiques d'atteindre environ 90% du niveau à l'état d'équilibre au jour 2.

Distribution

Le volume de distribution apparent se rapproche de l'eau corporelle totale. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12%).

Le fluconazole réalise une bonne pénétration dans tous les fluides corporels étudiés. Les niveaux de fluconazole dans la salive et les expectorations sont similaires aux taux plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les taux de fluconazole dans le LCR représentent environ 80% des taux plasmatiques correspondants.

Des concentrations cutanées élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, le derme et l'épiderme ainsi que la sueur encrine. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. À la dose de 50 mg une fois par jour, la

concentration de fluconazole au bout de 12 jours était de 73 microgrammes / g et 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était toujours de 5,8 microgrammes / g. À la dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée au jour 7 était de 23,4 µg / g et 7 jours après la deuxième dose, de 7,1 µg / g.

Biotransformation

Le fluconazole n'est métabolisé que dans une faible mesure. Sur une dose radioactive, seulement 11% est excrété sous une forme modifiée dans les urines. Le fluconazole est un inhibiteur sélectif des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isozyme CYP2C19.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. La principale voie d'excrétion est la voie rénale. Environ 80% de la dose administrée apparaît dans l'urine sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Il n'y a aucune preuve de métabolites circulants.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique constitue la base du traitement en monodose de la candidose vaginale, une fois par jour et une fois par semaine pour d'autres indications.

Pharmacocinétique de l'insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (DFG <20 ml / min), la demi-vie est passée de 30 à 98 heures. Par conséquent, une réduction de la dose est nécessaire. Le fluconazole est éliminé par hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Après trois heures d'hémodialyse, environ 50% du fluconazole est éliminé du sang.

Pharmacocinétique chez l'enfant

Les données pharmacocinétiques ont été évaluées chez 113 patients pédiatriques de 5 études; 2 études à dose unique, 2 études à doses multiples et une étude chez les nouveau-nés prématurés. Les données d'une étude n'étaient pas interprétables en raison de changements apportés au processus de formulation au cours de l'étude. Des données supplémentaires étaient disponibles à partir d'une étude d'utilisation compassionnelle.

Après administration de 2-8 mg / kg de fluconazole à des enfants âgés de 9 mois à 15 ans, une AUC d'environ 38 µg • h / ml a été trouvée par unités de dose de 1 mg / kg. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du fluconazole variait entre 15 et 18 heures et le volume de distribution était d'environ 880 ml / kg après l'administration de doses répétées. Une demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole supérieure d'environ 24 heures a été observée après l'administration d'une dose unique. Ceci est comparable à la demi-vie d'élimination plasmatique

du fluconazole après une administration unique de 3 mg / kg i.v. aux enfants de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge était d'environ 950 ml / kg.

L'expérience du fluconazole chez le nouveau-né est limitée aux études pharmacocinétiques chez le nouveau-né prématuré. L'âge moyen à la première dose était de 24 heures (intervalle de 9 à 36 heures) et le poids moyen à la naissance était de 0,9 kg (intervalle de 0,75 à 0,10 kg) pour 12 nouveau-nés prématurés de gestation moyenne d'environ 28 semaines. Sept patients ont complété le protocole; Un maximum de cinq perfusions intraveineuses de fluconazole de 6 mg / kg ont été administrées toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (heures) était de 74 (intervalle 44-185) le jour 1, ce qui a diminué avec le temps pour atteindre une moyenne de 53 ans (intervalle 30-131) les jours 7 et 47 (intervalle 27-68) le jour 13. La surface sous la courbe (microgram.h / ml) était de 271 (extrêmes de 173 à 385) le premier jour et augmentait de 490 en moyenne (extrêmes de 292 à 734) au septième jour et diminuait de 360 en moyenne (extrêmes de 167 à 566) au jour 13. Le volume de distribution (ml / kg) était de 1183 (extrêmes 1070-1470) le premier jour et augmentait avec le temps pour atteindre une moyenne de 1184 (extrêmes 510-2130) les jours 7 et 1328 (extrêmes 1040-1680) le jour 13.

Pharmacocinétique chez les personnes âgées

Une étude pharmacocinétique a été menée chez 22 sujets âgés de 65 ans ou plus recevant une dose orale unique de 50 mg de fluconazole. Dix de ces patients recevaient simultanément des diurétiques. La C_{max} était de 1,54 µg / ml et s'est produite 1,3 heure après la dose. L'ASC moyenne était de 76,4 ± 20,3 µg • h / ml et la demi-vie terminale moyenne de 46,2 heures. Ces valeurs de paramètres pharmacocinétiques sont supérieures aux valeurs analogues rapportées chez de jeunes volontaires masculins normaux. La co-administration des diurétiques n'a pas modifié significativement l'ASC ni la C_{max}. En outre, la clairance de la créatinine (74 ml / min), le pourcentage de médicament récupéré inchangé dans l'urine (0-24 h, 22%) et les estimations de la clairance rénale du fluconazole (0,124 ml / min / kg) étaient généralement inférieurs que ceux des jeunes volontaires. Ainsi, l'altération de la disposition du fluconazole chez les personnes âgées semble être liée à la réduction des caractéristiques de la fonction rénale de ce groupe.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les effets dans les études non cliniques ont été observés uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition humaine indiquant peu de pertinence pour l'utilisation clinique.

Toxicité pour la reproduction

Le fluconazole n'a pas affecté la fertilité des rats mâles ou femelles traités oralement à des doses quotidiennes de 5, 10 ou 20 mg / kg, ni à des doses parentérales de 5, 25 ou 75 mg / kg.

Aucun effet sur le fœtus à 5 ou 10 mg / kg n'a été observé. Des augmentations des variantes anatomiques fœtales (côtes supernumaires, dilatation du pelvis rénal) et des retards dans l'ossification ont été observés à des doses de 25 et 50 mg / kg et supérieures. À des doses allant de 80 mg / kg à 320 mg / kg, l'embryolétalité chez le rat était accrue et les anomalies fœtales comprenaient des côtes ondulées, une fente palatine et une ossification cranio-faciale anormale.

Le début de la parturition a été légèrement retardé à 20 mg / kg par voie orale et une dystocie et une prolongation de la parturition ont été observées chez quelques mères à 20 mg / kg et à 40 mg / kg par voie intraveineuse. Les perturbations de la parturition se sont traduites par une légère augmentation du nombre de ratons nés et une diminution de la survie néonatale à ces doses. Ces effets sur la parturition sont compatibles avec la propriété d'abaissement de l'œstrogène spécifique à l'espèce produite par de fortes doses de fluconazole. Un tel changement hormonal n'a pas été observé chez les femmes traitées avec le fluconazole.

Cancérogenèse

Le fluconazole n'a montré aucun signe de potentiel cancérogène chez les souris et les rats traités par voie orale pendant 24 mois à des doses de 2,5, 5 ou 10 mg / kg / jour (environ 27 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités avec 5 et 10 mg / kg / jour ont présenté une incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires.

Mutagenèse

Le fluconazole, avec ou sans activation métabolique, s'est avéré négatif lors des tests de mutagénicité sur 4 souches de Salmonella typhimurium et sur le système de lymphome de souris L5178Y. Les études cytogénétiques in vivo (cellules de la moelle osseuse murine après administration orale de fluconazole) et in vitro (lymphocytes humains exposés au fluconazole à 1 000 µg / ml) n'ont révélé aucun signe de mutation chromosomique.

6. Données Pharmaceutiques

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, Cellulose Microcristalline, Talc purifié, Stéarate de magnésium, Glycolate d'amidon sodique, Dioxyde de silice colloïdal, Polyvinylpyrrolidone(K-30 Capsules de gélatine dure(Size '2') rouge/blanc.

6.2 Incompatibilités

Aucun

6.3 Durée de conservation

36 Mois

6.4 Précaution pour la conservation

Ce médicament doit être conservé à l'abri de la lumière, en dessous de 30°C.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5 Nature et contenu du récipient

Les gélules sont emballées dans des blisters Alu-Pvc.
Chaque blister contient 4 gélules.
Les blisters sont ensuite emballés dans un carton avec une notice de 4 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION MARKETING ACTON PHARMA PVT. LTD.

506, NMS Titanium, Plot No. 74, Sector 15,
CBD Belapur, Navi Mumbai 400614, India.
www.actonpharma.net

8. NOM ET ADRESSE DE FABRICATION

Trugen Pharmaceuticals Pvt. Limited
Vill Tejjupur, Near Chodiala Rly. Station,
Roorkee, Distt. Haridwar,
Uttarakhand, India

9. DATE DE PREMIÈRE PRÉSÉLECTION/ DERNIER RENOUVELLEMENT

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE
