

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

9. Résumé des caractéristiques du produit

1. Nom du médicament

ZOCON 200 (FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS)

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé non enrobé contient :

Fluconazole USP 200 mg

Colorant autorisé Ponceau 4R

3. Forme pharmaceutique

Comprimé

4. Renseignements cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des candidoses telles que la candidose oropharyngée, la candidose de l'œsophage, la candidose vaginale, la candidose de la balanoposthite, la candidose systémique, la cryptococcose, prévention des infections fongiques d'origine microbienne.

Traitement des infections cutanées fongiques telles que la teigne du cuir chevelu, la teigne du corps, la candidose cutanée et le pityriasis versicolor.

Traitement de l'onychomycose (onyxis et périonyxis)

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes : *cryptococcose* :

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

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

***Candidose* :**

Candidose oropharyngée : 200 mg suivis de 100 mg par jour pendant 14 jours.

Œsophagienne : 100 mg / jour

Urinaire : 100 mg à 200 mg /jour

Péritonite : 200 mg à 400 mg /jour

Candidose disséminée : 200 mg à 400 mg /jour

Septicémie à Candida : 200 mg à 400 mg /jour

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

Pityriasis versicolor : ZOCON 400 mg en une seule dose.

La durée du traitement est déterminée par la réponse clinique. En cas de candidose profonde et disséminée, il est nécessaire d'administrer une dose de charge de 400 mg le premier jour.

Candidose vaginale : Prenez ZOCON 200 mg une fois par voie orale pour le traitement de la candidose vaginale et de la balanoposthite candidosique.

Personnes âgées :

La prescription sera prudente. La posologie sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. La posologie habituelle recommandée sera adoptée si le patient n'est pas atteint d'insuffisance rénale. La posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <40 ml / min) sera ajustée comme décrit ci-dessous.

Insuffisance rénale :

Le fluconazole est éliminé principalement par voie urinaire sous forme inchangée. Lorsqu'un traitement à doses répétées est indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la dose habituelle sera administrée les deux premiers jours, puis l'intervalle entre les deux doses sera modifié :

Clairance de la créatinine	Intervalle entre les doses
> 40 ml / min	24 h (dose habituelle)
21 à 40 ml / min	48 h (ou la moitié de la dose habituelle)
10 à 20 ml / min	72 h (ou un tiers de la dose normale) une administration après chaque séance de dialyse
patients sous dialyse	

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, aux substances azolées apparentées ou à l'un des excipients utilisés dans la préparation.

L'administration concomitante de terfénadine est contre-indiquée chez les patients recevant du fluconazole à des doses multiples de 400 mg par jour ou plus, selon les résultats d'une étude d'interaction à doses multiples. L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et qui sont métabolisés par le cytochrome P450 (CYP) 3A4, tels que le cisapride, l'astémizole, le pmozide, la quinidine, l'amiodarone et l'érythromycine, est contre-indiquée chez les patients recevant du fluconazole.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tinea capitis

Le fluconazole a été étudié pour le traitement de la *tinea capitis* chez les enfants. Elle ne s'est pas révélée plus

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

efficace que la griséofulvine et le taux de réussite global était inférieur à 20 %. Par conséquent, le fluconazole ne doit pas être utilisé pour la *tinea capitis*.

Cryptococcose

Il existe peu de données sur l'efficacité du fluconazole dans le traitement de la cryptococcose d'autres sites (par exemple, la cryptococcose pulmonaire et cutanée), ce qui rend impossible toute recommandation posologique.

Mycoses endémiques profondes

Il existe peu de données sur l'efficacité du fluconazole dans le traitement d'autres formes de mycoses endémiques telles que *la paracoccidioïdomycose*, *la sporotrichose lymphocutanée* et *l'histoplasmosse*, ce qui rend impossible toute recommandation posologique particulière.

Système rénal

Le fluconazole doit être administré avec prudence aux patients atteints de troubles rénaux

Insuffisance surrénalienne

Le kétoconazole peut entraîner une insuffisance surrénale, ce qui, bien que rarement observé, peut s'appliquer au fluconazole. L'insuffisance surrénale liée à un traitement concomitant par la prednisone est décrite dans la rubrique 4.5 Effets du fluconazole sur d'autres médicaments.

Voies hépatobiliaires

Le fluconazole doit être administré avec prudence aux patients atteints de troubles hépatique.

Le fluconazole a rarement provoqué une toxicité hépatique grave, y compris des décès, principalement chez des patients souffrant d'affections sous-jacentes graves. Pour les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation évidente n'a été observée avec la dose journalière totale, la durée du traitement, le sexe ou l'âge du patient. L'hépatotoxicité du fluconazole est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients dont les résultats des tests de la fonction hépatique sont anormaux pendant le traitement au fluconazole doivent être surveillés de près afin de déceler l'apparition de lésions hépatiques plus graves.

Le patient doit être averti des symptômes évocateurs d'un effet hépatique grave (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et jaunisse). Il faut interrompre immédiatement le traitement au fluconazole et le patient doit consulter un médecin.

Système cardiovasculaire

Certains azoles, dont le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Pendant la pharmacovigilance, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de *torsades de pointes* ont été observés chez des patients prenant du fluconazole. Il s'agissait de patients gravement malades présentant de multiples facteurs de risque confondants, tels qu'une cardiopathie

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

structurale, des anomalies électrolytiques et des traitements concomitants susceptibles d'avoir contribué à ces phénomènes.

Le fluconazole doit être administré avec prudence aux patients présentant ces troubles potentiellement proarythmiques. L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et métabolisés par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée

Halofantrine

On a constaté l'allongement de l'intervalle QTc par l'halofantrine à la dose thérapeutique recommandée. L'halofantrine est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine n'est donc pas recommandée.

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 sujets à développer des réactions cutanées sévères à de nombreux médicaments. Si un patient traité pour une infection fongique superficielle développe une éruption cutanée qui est considérée comme ayant été causée par le fluconazole, il faut arrêter la poursuite du traitement avec ce médicament. Si les patients atteints d'infections fongiques invasives/systémiques développent des éruptions cutanées, ils doivent être surveillés de près et le fluconazole doit être arrêté si des lésions *bulleuses* ou un *érythème polymorphe* se développent.

Hypersensibilité

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés dans de rares cas.

Cytochrome P450

Le fluconazole est un puissant inhibiteur du CYP2C9 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole inhibe aussi le CYP2C19. Les patients traités par le fluconazole et recevant un traitement concomitant par des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4, doivent être surveillés (voir rubrique 4.5).

Terfénadine

Le fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour administré en même temps que la terfénadine doit être surveillé de près (voir rubriques 4.3 et 4.5).

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

L'utilisation concomitante des autres médicaments suivants est contre-indiquée :

Cisapride : Des cas d'événements cardiaques, y compris des *torsades de pointes*, ont été signalés chez des

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

patients auxquels le fluconazole et le cisapride avaient été administrés en même temps. Les résultats d'une étude contrôlée ont montré que l'administration concomitante de 200 mg de fluconazole une fois par jour et de 20 mg de cisapride quatre fois par jour augmentait de manière significative les concentrations plasmatiques de cisapride et allongeait l'intervalle QTc. Le traitement concomitant par le fluconazole et le cisapride est contre-indiqué.

Terfénadine : Des études d'interaction ont été réalisées suite à la survenue de dysrythmies cardiaques graves secondaires à un allongement de l'intervalle QTc chez des patients recevant des antifongiques azolés en association avec la terfénadine. Une étude portant sur une dose quotidienne de 200 mg de fluconazole n'a pas mis en évidence d'allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude portant sur une dose quotidienne de 400 mg et 800 mg de fluconazole a révélé l'augmentation significative des taux plasmatiques de terfénadine en cas de prise concomitante de fluconazole à des doses de 400 mg par jour ou plus. L'utilisation concomitante de fluconazole à des doses de 400 mg ou plus et de terfénadine est contre-indiquée. La coadministration de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour avec la terfénadine doit être surveillée de près.

Astémizole : L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole peut diminuer la clairance de l'astémizole. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole qui en résulte peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et, dans de rares cas, des *torsades de pointes*. L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole est contre-indiquée.

Pimozide : L'administration concomitante de fluconazole et de pimozide, même si elle n'a pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, peut entraîner une inhibition du métabolisme du pimozide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et, dans de rares cas, des *torsades de pointes*. L'administration concomitante de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée.

Quinidine : L'administration concomitante de fluconazole et de quinidine, même si elle n'a pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, peut entraîner une inhibition du métabolisme du quinidine. L'utilisation de la quinidine présente des risques d'allongement de l'intervalle QT et de rares cas d'intensités de pointes. La coadministration de fluconazole et de quinidine est contre-indiquée.

Érythromycine : L'utilisation concomitante de fluconazole et d'érythromycine peut augmenter le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, *torsades de pointes*) et, par conséquent, de mort cardiaque subite. L'administration concomitante de fluconazole et d'érythromycine est contre-indiquée.

Amiodarone : L'administration concomitante de fluconazole et d'amiodarone peut entraîner une inhibition du métabolisme de l'amiodarone. L'utilisation de l'amiodarone a été associée à un allongement de l'intervalle QT. L'administration concomitante de fluconazole et d'amiodarone est contre-indiquée.

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

L'utilisation concomitante des autres médicaments suivants n'est pas recommandée :

Halofantrine : Le fluconazole peut augmenter la concentration plasmatique de l'halofantrine en raison d'un effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine peut augmenter le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, *torsades de pointes*) et, par conséquent, de mort cardiaque subite. Cette association doit être évitée.

L'utilisation concomitante des autres médicaments suivants entraîne des précautions et des ajustements de dose : Effet d'autres médicaments sur le fluconazole

Rifampicine : L'administration concomitante de fluconazole et de rifampicine a entraîné une diminution de 25 % de l'ASC et une réduction de 20 % de la demi-vie du fluconazole. La dose de fluconazole doit être augmentée chez les patients recevant de la rifampicine de façon concomitante.

Des études d'interaction ont montré que lorsque le fluconazole oral est administré en même temps que de la nourriture, de la cimétidine, des antiacides ou après une irradiation corporelle totale pour une greffe de moelle osseuse, il n'y a pas d'altération cliniquement significative de l'absorption du fluconazole.

Hydrochlorothiazide : Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, l'administration simultanée de doses multiples d'hydrochlorothiazide à des volontaires sains recevant du fluconazole a augmenté de 40 % la concentration plasmatique de fluconazole. Le schéma posologique du fluconazole ne doit pas être modifié en raison d'un effet de cette ampleur chez les sujets recevant des diurétiques concomitants.

Effet du fluconazole sur d'autres médicaments

Le fluconazole est un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP) et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole inhibe aussi l'isoenzyme CYP2C19. Outre les interactions observées/documentées mentionnées ci-dessous, d'autres composés métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 administrés conjointement avec le fluconazole présentent un risque d'augmentation de la concentration plasmatique. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'utilisation de ces associations et surveiller étroitement les patients. L'effet inhibiteur enzymatique du fluconazole persiste 4 à 5 jours après l'arrêt du traitement, en raison de la longue demi-vie du fluconazole.

Alfentanil : Lors d'un traitement concomitant par le fluconazole (400 mg) et l'alfentanil intraveineux (20 µg/kg) chez des volontaires sains, l'ASC₁₀ de l'alfentanil a été multipliée par 2, probablement par inhibition du CYP3A4. L'adaptation de la dose d'alfentanil peut s'avérer nécessaire.

Amitriptyline, nortriptyline : Le fluconazole renforce l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. Le taux de 5-nortriptyline et/ou de S-amitriptyline peut être mesuré au début du traitement combiné et après une semaine. La dose d'amitriptyline/nortriptyline doit être adaptée au besoin

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

Amphotéricine B : L'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B à des souris infectées, saines et immunodéprimées a produit les résultats suivants : un faible effet antifongique additif dans l'infection systémique par *C. albicans*, aucune interaction dans l'infection intracrânienne par *Cryptococcus neoformans*, et un antagonisme des deux médicaments dans l'infection systémique par *Aspergillus fumigatus*. La signification clinique des résultats obtenus dans ces études n'est pas connue.

Anticoagulants : Comme pour les autres antifongiques azolés, des cas d'hémorragie (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna) ont été rapportés après commercialisation, accompagnés d'une augmentation du temps de prothrombine chez les patients recevant du fluconazole en même temps que de la warfarine. Lors d'un traitement concomitant par le fluconazole et la warfarine, le temps de prothrombine a été prolongé jusqu'à 2 fois, probablement en raison d'une inhibition du métabolisme de la warfarine par le CYP2C9. Le temps de prothrombine doit être surveillé attentivement chez les patients recevant des anticoagulants de type coumarine ou indanedione en même temps que le fluconazole. Il peut être nécessaire d'adapter la dose de l'anticoagulant.

Benzodiazépines (à courte durée d'action), par exemple midazolam, triazolam : Après administration orale de midazolam, le fluconazole a entraîné des augmentations substantielles des concentrations de midazolam et des effets psychomoteurs. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole et de 7,5 mg de midazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du midazolam de 3,7 fois et de 2,2 fois, respectivement. Une administration quotidienne de 200 mg de fluconazole en concomitance avec 0,25 mg de triazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du triazolam de 4,4 fois et de 2,3 fois, respectivement. Des effets potentialisés et prolongés du triazolam ont été observés lors d'un traitement concomitant avec le fluconazole. En cas de nécessité d'un traitement concomitant par des benzodiazépines chez des patients traités par le fluconazole, il convient d'envisager une diminution de la dose de benzodiazépines et de surveiller les patients de manière appropriée.

Carbamazépine : Le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine et on a observé une augmentation de 30 % de la carbamazépine sérique. Il existe un risque de toxicité de la carbamazépine. Il peut être nécessaire d'adapter la dose de carbamazépine en fonction des mesures de concentration/de l'effet.

Inhibiteurs des canaux calciques : Certains antagonistes des canaux calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole peut augmenter l'exposition systémique aux antagonistes des canaux calciques. Il est recommandé de surveiller fréquemment les effets indésirables.

Célécoxib : La C_{max} et l'ASC du célécoxib ont augmenté respectivement de 68 % et de 134 % lors d'un

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

traitement concomitant par le fluconazole (200 mg par jour) et le célécoxib (200 mg). La moitié de la dose de célécoxib peut être nécessaire en cas d'association avec le fluconazole.

Cyclophosphamide : L'association du cyclophosphamide et du fluconazole entraîne une augmentation de la bilirubine et de la créatinine sériques. Cette association peut être utilisée en tenant compte du risque d'augmentation de la bilirubine et de la créatinine sériques.

Fentanyl : Un cas mortel d'intoxication au fentanyl due à une interaction possible entre le fentanyl et le fluconazole a été signalé. En outre, il a été démontré que le fluconazole retardait considérablement l'élimination du fentanyl chez des volontaires sains. La concentration élevée de fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire. Les patients doivent être étroitement surveillés en raison du risque potentiel de dépression respiratoire. Une adaptation posologique du fentanyl peut être nécessaire.

Inhibiteurs d'HMG-CoA réductase : Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente lorsque le fluconazole est administré en même temps que des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4, comme l'atorvastatine et la simvastatine, ou par le CYP2C9, comme la fluvastatine. En cas de traitement concomitant, le patient doit être surveillé pour déceler les symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et la créatine kinase doit être contrôlée. Il faut interrompre la prise d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase lorsqu'une augmentation marquée de la créatine kinase est observée ou qu'une myopathie/rhabdomyolyse est diagnostiquée ou suspectée.

Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus) :

Ciclosporine : Le fluconazole augmente significativement la concentration et l'AUC de la ciclosporine. L'ASC de la ciclosporine a été multipliée par 1,8 au cours d'un traitement concomitant par 200 mg de fluconazole par jour et par la ciclosporine (2,7 mg/kg/jour). Cette association peut être utilisée en réduisant la dose de ciclosporine en fonction de la concentration de ciclosporine.

Évérolimus : Bien qu'il n'ait pas été étudié *in vivo* ou *in vitro*, le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de l'évérolimus par inhibition du CYP3A4.

Sirolimus : Le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques de sirolimus supposé par l'inhibition du métabolisme du sirolimus par le CYP3A4 et la P-glycoprotéine. Cette association peut être utilisée en adaptant la dose de sirolimus en fonction des mesures de l'effet/concentration.

Tacrolimus : Le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale en raison de l'inhibition du métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 dans les intestins. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse. L'augmentation des taux de tacrolimus a été associée à une néphrotoxicité. La dose de

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

tacrolimus administrée par voie orale doit être diminuée en fonction de la concentration de tacrolimus.

Losartan : Le fluconazole inhibe le métabolisme du losartan en son métabolite actif (E-31 74) responsable de la plupart de l'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II qui se produit au cours du traitement par le losartan. La tension artérielle des patients doit être surveillée de façon continue.

Méthadone : Le fluconazole peut augmenter la concentration sérique de méthadone. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de méthadone.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : L'administration concomitante de flurbiprofène et de fluconazole a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC du flurbiprofène de 23 % et 81 %, respectivement, par rapport à l'administration de flurbiprofène seul. De même, la C_{max} et l'ASC de l'isomère pharmacologiquement actif [S-(+)-ibuprofène] augmentaient respectivement de 15 % et 82 % après administration concomitante de fluconazole et d'ibuprofène racémique (400 mg) par rapport à l'administration d'ibuprofène racémique seul.

Le fluconazole est susceptible d'augmenter l'exposition systémique d'autres AINS métabolisés par le CYP2C9 (naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Cependant, aucune étude particulière n'a été réalisée. Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés aux AINS est recommandée. Il peut s'avérer nécessaire d'adapter la dose d'AINS.

Phénytoïne : Le fluconazole inhibe le métabolisme hépatique de la phénytoïne. L'administration concomitante et répétée de 200 mg de fluconazole et de 250 mg de phénytoïne par voie intraveineuse a entraîné une augmentation de l'ASC₂₄ de la phénytoïne de 75 % et de la C_{min} de 128 %. Il faut surveiller le taux sérique de phénytoïne en cas de coadministration afin d'éviter une toxicité de la phénytoïne.

Prednisone : Un patient ayant subi une transplantation hépatique et traitée à la prednisone a déclaré avoir développé une insuffisance corticosurrénalienne aiguë après l'arrêt d'un traitement de trois mois au fluconazole. L'arrêt du fluconazole a probablement entraîné une augmentation de l'activité du CYP3A4 qui aboutissait à une augmentation du métabolisme de la prednisone. Les patients sous traitement à long terme par le fluconazole et la prednisone doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler toute insuffisance du cortex surrénalien lorsque le fluconazole est interrompu.

Rifabutine : Le fluconazole augmente les concentrations sériques de rifabutine, entraînant une augmentation de l'ASC de la rifabutine pouvant atteindre 80 %. Des cas d'uvéïte ont été rapportés chez des patients ayant reçu conjointement du fluconazole et de la rifabutine. Il faut tenir compte des symptômes de toxicité de la rifabutine lors d'un traitement d'association.

Saquinavir : Le fluconazole augmente l'ASC et la C_{max} du saquinavir d'environ 50 % et 55 % respectivement, en raison de l'inhibition du métabolisme hépatique du saquinavir par le CYP3A4 et de l'inhibition de la P-

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

glycoprotéine. L'interaction avec le saquinavir/ritonavir n'a pas été étudiée et peut être plus marquée. La dose de saquinavir peut être adaptée.

Sulfonylurées : Le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfonylurées administrées par voie orale en concomitance (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Une surveillance fréquente de la glycémie et une réduction appropriée de la dose de sulfonylurée sont recommandées en cas de coadministration.

Théophylline : Dans une étude d'interaction contrôlée par placebo, l'administration de 200 mg de fluconazole pendant 14 jours a entraîné une diminution de 18 % du taux moyen de clairance plasmatique de la théophylline. Les patients qui reçoivent de fortes doses de théophylline ou qui présentent un risque accru de toxicité de la théophylline doivent être surveillés pour détecter les signes de toxicité de la théophylline pendant qu'ils reçoivent du fluconazole. Le traitement doit être modifié si des signes de toxicité apparaissent.

Vinca-alcaloïdes : Bien qu'il n'ait pas été étudié, le fluconazole peut augmenter les taux plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche (par exemple la vincristine et la vinblastine) et entraîner une neurotoxicité, probablement en raison d'un effet inhibiteur sur le CYP3A4.

Vitamine A : D'après un rapport de cas concernant un patient recevant un traitement associant l'acide tout-trans-rétinoïde (une forme acide de la vitamine A) et le fluconazole, des effets indésirables liés au SNC sont apparus sous la forme d'une pseudo-tumeur cérébrale, qui a disparu après l'arrêt du traitement par le fluconazole. Cette association peut être utilisée, mais l'incidence des effets indésirables liés au SNC doit être prise en compte.

Voriconazole : (inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4) : L'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures pendant 1 jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1er jour, puis 200 mg toutes les 24 heures pendant 4 jours) à 8 hommes en bonne santé a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC du voriconazole d'une moyenne de 57 % (IC à 90 % : 20 %, 107 %) et 79 % (IC à 90 % : 40 %, 128 %), respectivement. La dose réduite et/ou la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui élimineraient cet effet n'ont pas été établies. La surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé de manière séquentielle après le fluconazole.

Zidovudine : Le fluconazole augmente la C_{max} et l'ASC de la zidovudine de 84% et 74%, respectivement, en raison d'une diminution d'environ 45% de la clairance orale de la zidovudine. La demi-vie de la zidovudine a également été prolongée d'environ 128 % à la suite d'un traitement combiné avec le fluconazole. Les patients recevant cette association doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'effets indésirables liés à la

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

zidovudine. On peut envisager de réduire la dose de zidovudine.

Azithromycine : Une étude ouverte, randomisée, croisée à trois voies chez 18 sujets sains a évalué l'effet d'une dose orale unique de 1200 mg d'azithromycine sur la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 800 mg de fluconazole ainsi que les effets du fluconazole sur la pharmacocinétique de l'azithromycine. Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée entre le fluconazole et l'azithromycine.

Contraceptifs oraux : Deux études pharmacocinétiques avec un contraceptif oral combiné ont été réalisées en utilisant des doses multiples de fluconazole. L'étude sur le fluconazole à 50 mg n'a pas révélé d'effets pertinents sur le taux d'hormones, tandis qu'à 200 mg par jour, l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel a augmenté de 40 % et de 24 %, respectivement. Il est donc peu probable que l'utilisation de doses multiples de fluconazole à ces doses ait un effet sur l'efficacité du contraceptif oral combiné.

Ivacaftor : L'administration concomitante d'ivacaftor, un potentialisateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR), a multiplié par 3 l'exposition à l'ivacaftor et par 1,9 l'exposition à l'hydroxyméthyl-ivacaftor (M1). Il est recommandé de réduire la dose d'ivacaftor à 150 mg une fois par jour pour les patients qui prennent en même temps des inhibiteurs modérés du CYP3A, tels que le fluconazole et l'érythromycine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Des cas d'anomalies congénitales multiples (notamment brachycéphalie, dysplasie des oreilles, fontanelle antérieure géante, courbure fémorale et synostose radio-humérale) ont été signalés chez des nourrissons dont les mères avaient été traitées pendant au moins trois mois par de fortes doses (400 à 800 mg par jour) de fluconazole pour une coccidioïdomycose. La relation entre l'utilisation du fluconazole et ces événements n'est pas claire.

Les études chez l'animal ont révélé une toxicité pour la reproduction.

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

Le fluconazole aux doses standard et les traitements de courte durée ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse, à moins que cela ne soit manifestement nécessaire.

Le fluconazole à forte dose et/ou en traitement prolongé ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Allaitement

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

Le fluconazole passe dans le lait maternel et atteint des concentrations inférieures à celles du plasma. Les femmes peuvent continuer à allaiter après une utilisation unique d'une dose standard de 200 mg de fluconazole ou moins. Les femmes ne doivent pas allaiter après une utilisation répétée ou après l'administration de doses élevées de fluconazole.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets du fluconazole sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du risque de vertiges ou de crises d'épilepsie pendant le traitement par le fluconazole et il doit leur être conseillé de ne pas conduire ou utiliser de machines si l'un de ces symptômes apparaît.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>1/10) sont les suivants : céphalées, douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine et éruptions cutanées.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par le fluconazole, avec les fréquences suivantes : Très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100 à <1/10), peu fréquent (>1/1 000 à <1/100), rare (>1/10 000 à <1/1 000), très rare (< 1/10 000) et inconnu (fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classe d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Troubles sanguins et du système lymphatique		Anémie	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie
Troubles du système immunitaire			Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Hypercholestérolémie, hypertriglycémie, hypokaliémie
Troubles psychiatriques		Somnolence, insomnie	
Troubles du système nerveux	Maux de tête	Convulsions, paresthésie, vertiges, altération du goût	Tremblement

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige	
Trouble cardiaque			Torsade de pointes, allongement de l'intervalle QT
Troubles gastro-intestinaux	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées	Constipation, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale	
Troubles hépatobiliaires	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	Cholestase, jaunisse, augmentation de la bilirubine	Insuffisance hépatique, hépatocellulaire, nécrose, hépatite, dommages hépatocellulaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Éruption médicamenteuse*, urticaire, prurit, augmentation de la transpiration	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, dermatite exfoliative, œdème de Quincke, œdème du visage, alopécie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Myalgie	
Troubles généraux et au site d'administration		Fatigue, malaise, asthénie, fièvre	

*** y compris l'éruption médicamenteuse fixe**

Population pédiatrique

Le profil et l'incidence des effets indésirables et des anomalies de laboratoire enregistrés au cours des essais cliniques pédiatriques, à l'exception de l'indication de la candidose génitale, sont comparables à ceux observés chez les adultes.

Notification des effets indésirables suspectés

La notification des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage de fluconazole ont été signalés et des cas d'hallucination et de comportement paranoïaque ont été rapportés en même temps.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique peut être suffisant (avec des mesures de soutien et un lavage gastrique si nécessaire).

Le fluconazole est en grande partie excrété dans l'urine ; une diurèse forcée augmenterait probablement le taux d'élimination. Une séance d'hémodialyse de trois heures réduit les taux plasmatiques d'environ 50 %.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivés du triazole, code ATC : J02AC01.

Mécanisme d'action

Le fluconazole est un agent antifongique triazole. Il agit principalement par l'inhibition de la déméthylation du 14 alpha-lanostérol médiée par le cytochrome P-450 fongique, une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de 14 alpha-méthylstérols correspond à la perte ultérieure d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Le fluconazole s'est avéré plus sélectif pour les enzymes du cytochrome P-450 fongique que pour divers systèmes enzymatiques du cytochrome P-450 des mammifères.

L'administration de 50 mg de fluconazole par jour pendant 28 jours 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 mg à 400 mg par jour, n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ou 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 50 mg de fluconazole n'affectent pas son métabolisme.

Sensibilité *in vitro* :

In vitro, le fluconazole présente une activité antifongique contre la plupart des espèces de *Candida* cliniquement communes (y compris *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* présente un large éventail de sensibilité, tandis que *C. krusei* est résistant au fluconazole. Le fluconazole présente également une activité *in vitro* contre *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus gattii*, ainsi que contre les moisissures endémiques *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* et *Paracoccidioides brasiliensis*.

Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

Dans les études animales, il existe une corrélation entre les valeurs de la CMI et l'efficacité contre les mycoses expérimentales dues à *Candida* spp. Les études cliniques ont mis en évidence une relation linéaire presque 1 :1 entre l'ASC et la dose de fluconazole. Il existe également une relation directe, mais imparfaite, entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique satisfaisante au traitement de la candidose orale et, dans une moindre mesure, de la candidémie. De même, les infections causées par des souches ayant une CMI de fluconazole plus élevée présentent moins de chances de guérison.

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

Mécanismes de résistance

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

Des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, qui sont souvent intrinsèquement insensibles au fluconazole, ont été rapportés (par exemple *Candida krusei*). Ces cas peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif.

Seuils (selon EUCAST)

Sur la base d'analyses des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), de la sensibilité *in vitro* et de la réponse clinique, l'EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testingsubcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) a déterminé des seuils pour le fluconazole pour les espèces *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007) - version 2). Ceux-ci ont été divisés en points de rupture non liés à l'espèce, qui ont été déterminés principalement sur la base de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et sont indépendants de la distribution des CMI des espèces spécifiques, et en points de rupture liés à l'espèce pour les espèces les plus fréquemment associées à l'infection humaine. Ces seuils sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Agents antifongiques	Seuils liés aux espèces (S<ZR>)					Seuils non liés à l'espèce ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Susceptible
R = Résistant

A = Les seuils non liés à l'espèce ont été déterminés principalement sur la base de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et sont indépendants de la distribution des CMI des espèces particulières. Ils ne doivent être utilisés que pour les organismes qui n'ont pas de seuil particulier.

--= Les tests de sensibilité ne sont pas recommandés car l'espèce est une mauvaise cible pour la thérapie avec le médicament.

IE = Les données ne sont pas suffisantes pour établir si l'espèce en question représente une bonne cible pour un traitement avec le médicament

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 taux plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) représentent plus de 90 % des taux obtenus après administration intraveineuse. L'absorption orale n'est pas affectée par la prise concomitante d'aliments. Les concentrations plasmatiques maximales à jeun se situent entre 0,5 et 1,5 heure après l'administration de la dose. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Quatre-vingt-dix pour cent des concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes entre le 4^e et le 5^e jour avec des doses multiples une fois par jour. L'administration d'une dose de charge (le jour 1) correspondant au double de la dose journalière habituelle permet d'atteindre des taux plasmatiques proches de 90 % de l'état d'équilibre au jour 2.

Distribution

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

Le fluconazole atteint une bonne pénétration dans tous les fluides corporels étudiés. Les concentrations de fluconazole dans la salive et les expectorations sont similaires aux concentrations plasmatiques. Les taux de fluconazole dans le LCR des patients atteints de méningite fongique correspondent à environ 80 % des taux plasmatiques correspondants.

Des concentrations cutanées élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, l'épiderme-derme et la sueur eccrine. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. La concentration de fluconazole à la dose de 50 mg une fois par jour était de 73 g/g après 12 jours et de 5,8 g/g 7 jours après l'arrêt du traitement. La concentration de fluconazole dans la couche cornée à la dose de 150 mg une fois par semaine était de 23,4 g/g le 7^e jour et de 7 jours après la deuxième dose, elle était encore de 7,1 mg/g.

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois d'administration de 150 mg une fois par semaine était de 4,05 g/g dans les ongles sains et de 1,8 g/g dans les ongles malades ; et on pouvait encore mesurer le fluconazole dans les échantillons prélevés sur les ongles 6 mois après la fin du traitement.

Biotransformation

Le fluconazole n'est métabolisé que dans une mesure mineure. Seulement 11 % d'une dose radioactive est excrétée sous une forme modifiée dans l'urine. Le fluconazole est un inhibiteur sélectif des isoenzymes

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

CYP2C9 et CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Le fluconazole inhibe aussi l'isoenzyme CYP2C19.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. Le médicament est principalement excrété par voie rénale, environ 80 % de la dose administrée se retrouvant dans les urines sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Il n'y a pas de preuve de l'existence de métabolites circulants.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet d'administrer une dose unique dans le cas de la candidose vaginale et une dose quotidienne ou hebdomadaire dans d'autres indications.

Pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale

La demi-vie chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 20 ml/min) est passée de 30 à 98 heures. Par conséquent, il est nécessaire de réduire la dose. Le fluconazole est éliminé par hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Environ 50 % du fluconazole est éliminé du sang après trois heures de séance d'hémodialyse.

Pharmacocinétique chez l'enfant

Les données pharmacocinétiques ont été évaluées pour 113 patients pédiatriques provenant 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 dans la formulation au cours de l'étude. Des données supplémentaires ont été obtenues dans le cadre 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 mg*h/ml a été trouvée par unité de dose de 1 mg/kg. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique du fluconazole variait entre 15 et 18 heures et le volume de distribution était d'environ 880 ml/kg après des doses multiples. Une demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole plus élevée, d'environ 24 heures, a été observée après 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. à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge est d'environ 950 ml/kg.

Les données relatives au fluconazole chez les nouveau-nés se limitent à des études pharmacocinétiques chez les nouveau-nés prématurés. L'âge moyen à la première dose était de 24 heures (intervalle 9-36 heures) et le poids moyen à la naissance était de 0,9 kg (intervalle 0,75-1,10 kg) pour 12 nouveau-nés prématurés d'une gestation moyenne d'environ 28 semaines. Sept patients ont terminé le protocole ; un maximum de cinq perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole ont été administrées toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (heures) était de 74 (intervalle 44-185) le premier jour et a diminué au fil du temps pour atteindre

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

une moyenne de 53 (intervalle 30-131) le septième jour et 47 (intervalle 27-68) le treizième jour. L'aire sous la courbe (microgramme.h/ml) était de 271 (intervalle 173-385) au premier jour et a augmenté avec une moyenne de 490 (intervalle 292-734) au septième jour et a diminué avec une moyenne de 360 (intervalle 167-566) au treizième jour. Le volume de distribution (ml/kg) était de 1183 (intervalle 1070-1470) au premier jour et a augmenté avec le temps pour atteindre une moyenne de 1184 (intervalle 510-2130) au septième jour et 1328 (intervalle 1040-1680) au treizième jour.

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 des diurétiques de façon concomitante. La C_{max} était de 1,54 µg/ml et est apparue 1,3 heure après l'administration. L'ASC moyenne était de 76,4 ± 20,3 µg*h/ml et la demi-vie terminale moyenne était de 46,2 heures. Ces paramètres pharmacocinétiques sont plus élevés que les valeurs analogues rapportées pour de jeunes volontaires masculins normaux. L'administration concomitante de diurétiques n'a pas modifié de manière significative l'ASC ou la C_{max}. En outre, la clairance de la créatinine (74 ml/min), le pourcentage de médicament retrouvé sous forme inchangée dans les urines (0-24 h, 22 %) et les estimations de la clairance rénale du fluconazole (0,124 ml/min/kg) chez les personnes âgées étaient généralement inférieures à celles des volontaires plus jeunes. Ainsi, cette altération de l'élimination du fluconazole chez les personnes âgées semble liée aux caractéristiques réduites de la fonction rénale de ce groupe.

5.3 Données d'innocuité pré-cliniques

Les effets dans les études non cliniques n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition humaine, ce qui indique une faible pertinence pour l'utilisation clinique.

Cancérogenèse

Le fluconazole ne présente 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 à raison de 5 et 10 mg/kg/jour présentent une incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires

Mutagénèse

Le fluconazole s'est révélé négatif, avec ou sans activation métabolique, dans les tests de mutagénicité effectués sur 4 souches de Salmonella typhimurium et dans le système de lymphome de souris L5178Y. Des études cytogénétiques in vivo (cellules de moelle osseuse murine, après administration orale de fluconazole) et

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

in vitro (lymphocytes humains exposés au fluconazole à 1000 µg/ml) n'ont pas mis en évidence de mutations chromosomiques.

Effets toxiques sur la reproduction

Le fluconazole n'a pas altéré la fertilité des rats mâles ou femelles traités par voie orale avec des doses quotidiennes de 5, 10 ou 20 mg/kg ou par voie parentérale avec des doses de 5, 25 ou 75 mg/kg.

Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à 5 ou 10 mg/kg ; des augmentations des variantes anatomiques du fœtus (côtes surnuméraires, dilatation du bassin rénal) et des retards d'ossification ont été observés à 25 et 50 mg/kg et à des doses plus élevées. À des doses allant de 80 mg/kg à 320 mg/kg, l'embryolétalité a augmenté chez les rats 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 la dose de 20 mg/kg par voie orale et une dystocie et une prolongation de la parturition ont été observées chez certaines mères à la dose de 20 mg/kg et de 40 mg/kg par voie intraveineuse. Les troubles de la parturition se sont manifestés par une légère augmentation du nombre de petits mort-nés et une diminution du taux de survie néonatale à ces niveaux de dose. Ces effets sur la parturition correspondent à la propriété d'abaissement des œstrogènes spécifique à l'espèce produite par des doses élevées de fluconazole. Un tel changement hormonal n'a pas été observé chez les femmes traitées au fluconazole (voir rubrique 5.1)

6. Renseignements pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

N°	Ingrédient	Norme
1	Fluconazole	USP
2	Hydrogénophosphate de Calcium	BP
3	Amidon de Maïs	BP
4	Ponceau 4R Supra	IH
5	Eau Purifiée	BP
7	Amidon de Maïs	BP
8	Hydroxybenzoate de méthyle	BP
9	Hydroxybenzoate de propyle	BP
11	Talc purifié	BP
12	Laurylsulfate de sodium	BP
13	Glycolate d'Amidon Sodique	BP

ZOCON 200
FLUCONAZOLE 200 mg, COMPRIMÉS

FDC LIMITED

14	Silice Colloïdale Anhydre	BP
15	Stéarate de magnésium	BP

6.2 Incompatibilités : Sans objet

6.3 Durée de conservation :

36 Mois

6.4 Précautions particulières de conservation :

Conserver dans un endroit frais.

6.5 Nature et contenu du récipient : ZOCON 200 (comprimés de fluconazole 200 mg) est présenté sous blister de 2 comprimés.

Chaque blister est emballé dans un mon carton imprimé avec la notice du produit et ces cinq mon cartons sont emballés dans un carton extérieur imprimé.

6.6 Précautions particulières d'élimination et d'autres manipulations

Sans objet

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : FDC Limited

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché : E-2003-091

9. Date de la première autorisation/du renouvellement de l'autorisation : Date de première autorisation :
- 01/08/03

renouvellement de l'autorisation : - 01/08/13

10. Date de révision du texte : Mars 2018