

FLUCANOL® 2 mg/ml

Solution parentérale pour perfusion

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Fluconazole est un analogue triazolé, soluble dans l'eau pour injection intraveineuse. Fluconazole agit par inhibition de la biosynthèse ergostérol fongique et est hautement sélectif pour la synthèse stéroïde fongique que la synthèse stéroïde des mammifères. L'activité in vivo du Fluconazole apparaît effectivement plus élevée qu'elle ne le serait dans les résultats in vitro.

Espèces sensibles :

- Candida spécialement *Albicans*
 - *Cryptococcus neoformans*
- Espèces généralement résistantes :
- *Candida Krusei*
 - Dermatophytes (*Microsporum*, *Trichophyton*)
 - Espèces *Aspergillaires*.

PHARMACOCINÉTIQUES

Les formes orales et intraveineuses sont équivalentes concernant les bases pharmacocinétiques. Après administration orale, Fluconazole est bien absorbé et sa biodisponibilité est de 90%. L'absorption n'est pas affectée par la prise alimentaire. Le pic des concentrations plasmatiques durant la phase de jeûne s'effectue entre 0,5 et 1,5 heures post dose. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose :

- Pic de concentrations plasmatiques est de 4,6 mg/ml après une dose unique de 200 mg et 10 mg/ml dans des conditions fixes au quinzième jour après administration de 200 mg/jour.
- Pic de concentrations plasmatiques est de 9 mg/ml après une dose unique de 400 mg dose et de 18 mg/ml dans des conditions fixes au quinzième jour après administration de 400 mg/jour.

Quatre-vingt pour du niveau des conditions fixes est atteint au bout de 4-5 jours avec une fois d'administration journalière multiple. L'élimination plasmatique de la demi-vie est approximativement de 30 heures. La majeure voie d'excrétion est rénale avec approximativement 80% de la dose administrée apparaissant dans les urines comme drogue inchangée. Fluconazole est pauvrement métabolisé (11% de la dose administrée apparaît dans les urines comme des métabolites) et ne parait pas nécessairement modifier la dose en cas d'hépatopathie. La clearance du Fluconazole est proportionnelle à la clearance de la créatinine moins que ou égale à 40 ml/minute.

Environ 50% du Fluconazole est éliminé à partir de 3 heures de session d'hémodialyses.

INDICATIONS

• Méningites cryptococciques :

Durant la phase aiguë de la maladie, son efficacité a été démontrée, surtout chez les patients atteints de SIDA.

Pour les autres types d'immunodépression (transplantation d'organes, hématopathie), chez des patients non immunodéprimés auparavant et dans des cas sévères, l'activité du fluconazole par rapport avec l'amphotéricine B n'est pas bien connue. Ce dernier apparaît stériliser le LCR plus rapidement.

Fluconazole est aussi indiqué comme thérapie de maintenance dans les méningites cryptococciques chez les patients souffrant de SIDA, dans des cas pareils il doit être prescrit indéfinitement.

L'efficacité du Fluconazole pour les autres localisations cryptococciques pulmonaires et cutanées n'a pas été clairement établie.

• Candidoses systémiques :

Incluant les candidoses profondes et disséminées, (candidémies, Péritonites), candidoses oesophagiennes et urinaires

L'efficacité chez les patients neutropéniques n'a pas été établie dans les types sévères, son efficacité versus Amphotéricine B n'est pas connue.

DOSSAGE ET ADMINISTRATION

Fluconazole peut être administré par voie orale ou intraveineuse à une quantité ne dépassant pas les 10 ml/minute, la voie d'administration étant dépendante de l'état clinique du patient. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne en substituant la voie intraveineuse à la voie orale, Fluconazole IV est formulé dans 0,9 % de chlorure de sodium, chaque 200 mg (100 ml en flacon) contenant 15 mmol de Na⁺ Cl⁻. Car le fluconazole est disponible en solution saline chez les patients requérant du sodium ou des considérations de restriction hydrique devrait être prescrit comme proportion d'administration hydrique. La perfusion de Fluconazole en intraveineux est compatible avec les administrations liquides suivantes :

- 20% solution dextrose
- Solution de Ringer's
- Solution de Hartmann
- Chlorure de potassium dans une solution dextrose
- Bicarbonate de sodium

Durant les études cliniques et lorsque les incompatibilités administrées avec d'autres produits n'ont pas été notées jusqu'à ce jour. Cependant, par mesures de précaution, l'association du fluconazole avec n'importe quelle drogue prioritaire à la perfusion n'est pas recommandée.

Chez les adultes :

Cryptococcoses :

Traitement d'attaque	400 mg/jour (6 à 8 semaines)
Thérapeutique de maintien	200 mg/jour
(Durée de vie du traitement des patients souffrant de SIDA)	

Candidoses :

Oesophagienne	100 mg/jour
Urinaires	100 to 200 mg/jour
Péritonites	200 - 400 mg/jour
Candidoses disséminées,	200 - 400 mg/jour
Candidémies	200 to 400 mg/jour *

La durée du traitement est fonction de la réponse clinique.

*Pour les candidoses profondes et disséminées, 400 mg comme de dose de charge au premier jour est nécessaire.

Chez les personnes âgées :

Chez les personnes âgées : Une précaution doit être appliquée à la prescription de la dose quotidienne qui doit être ajustée en fonction de la clearance à la créatinine. Comme il n'y a aucune évidence d'une altération de la fonction rénale, aucune recommandation du dosage chez les adultes ne devrait être adoptée. Pour les patients avec dysfonctionnement rénal (clearance à la créatinine < 40 ml/min), le dosage doit être ajusté comme décrit ci-dessous.

Patients avec insuffisance rénale :

Fluconazole est excrété avec prédominance dans les urines comme drogue inchangée. Des doses normales devraient être administrées à J1 et J2 de traitement et ensuite des intervalles de dosage devraient être modifiés en fonction des clearances à la créatinine comme suit :

Clearance à la créatinine (ml/min)	Intervalles de dosage (heures)
> 40	24 (régime de dosage normal)
21 - 40	48 (ou moitié de la dose normale)
10 - 20	72 (ou tiers de la dose normale)
Patients subissant des dialyses régulières	Une dose après chaque séance de dialyse

CONTRE INDICATIONS

- Hypersensibilité à cette drogue ou l'un de ses constituants

• Grossesse

Basé sur des études expérimentales chez des animaux, de possibles effets tératogènes ne peuvent être exclus et actuellement des données disponibles ne permettent avec précision l'évaluation du risque chez les humains.

CECI EST UN MÉDICAMENT

- Un médicament est un produit qui affecte la santé. Son administration sans avis médical peut être dangereuse.
- Suivre strictement la prescription médicale et les instructions du pharmacien.
- Le médecin et le pharmacien conseillent le médicament, ses bénéfices et ses risques.
- Ne pas interrompre le traitement prescrit.
- Ne pas reprendre le traitement sans avis médical.

Conséquemment, l'utilisation du fluconazole durant la grossesse est contre indiqué sauf chez les patientes avec infection fongique sévère ou menaçant le pronostic vital chez qui le fluconazole peut être utilisé si bénéfice anticipé dépasse le possible risque chez le fœtus. Des moyens efficaces de contraception doivent être utilisés chez les femmes en âge de procréation.

Allaitement

Fluconazole est retrouvé dans le lait maternel aux mêmes concentrations que celles du plasma, de la son utilisation chez les femmes qui allaitent n'est pas recommandée.

MISE EN GARDE

Enfants: les données disponibles sont trop limitées pour recommander son utilisation.

Interactions médicamenteuses

Fluconazole est médicament inhibiteur spécifique des cytochromes longiques dépendant d'enzymes.

Associations nécessitant des Précautions:

Anticoagulants oraux (écrit avec le warfarin): L'augmentation de l'effet de l'anticoagulant par voie orale et le risque hémorragique à travers l'insuffisance hépatique; le dosage fréquemment du temps de prothrombine est recommandé; la dose de l'anticoagulant par voie orale devrait être ajusté durant le traitement par fluconazole pendant 8 jours.

Sulfonyles:

Un rajustement de la demi-vie des sulfonyles, avec la possibilité d'épisodes hypoglycémiques; les patients devraient être informés du risque hypoglycémique; la glycosurie doit être mesurée intensément et le dosage des sulfonyles doit être ajustés durant le traitement par fluconazole.

Rifampicine:

Diminution du niveau plasmatique du et de l'efficacité des deux drogues anti-infectieuses par induction enzymatique (due à la Rifampicine) et diminution de l'absorption intestinale (due au fluconazole).

Diminution de l'ASC du fluconazole est de 23% en cas d'association avec la combinaison de la Rifampicine.

Intervalles de dosage pour l'administration des deux drogues anti-infectieuses doivent être étendus. Les niveaux plasmatiques du Fluconazole doivent être ajustés si nécessaire.

Phénytoïne:

Le niveau plasmatique de la Phénytoïne augmente et peut atteindre des valeurs toxiques. A travers l'inhibition du métabolisme hépatique de la Phénytoïne; une surveillance clinique attentive du dosage des niveaux plasmatiques de la Phénytoïne et si nécessaire ajustement des doses durant le traitement par fluconazole et après son arrêt.

Cyclosporine:

Possible élévation des niveaux circulants des cyclosporines (inhibition du catabolisme des cyclosporines).

Contrôle de la fonction rénale, les niveaux plasmatiques des cyclosporines et si nécessaire ajustement de la dose durant l'association thérapeutique et après arrêt de cette dernière.

Théophylline:

Possible élévation des niveaux plasmatique de la théophylline à travers un déblocage de la clearance plasmatique de la théophylline. Une surveillance clinique et si nécessaire une surveillance des niveaux plasmatiques de la théophylline est recommandée.

Associations à prendre en considération:

A cause du manque d'études cliniques, l'association du fluconazole avec les bases xanthiques et INH⁺ est à prendre avec beaucoup de précaution. Dans ces cas, les examens cliniques ou réellement les tests biologiques clinique sont requis.

Durétiques:

Une élévation des niveaux plasmatiques (40%) du fluconazole a été notée chez des sujets volontaires en bon santé, recevant en concomitance de l'hydrochlorothiazide. Bien que l'éventualité ne peut être exclue, cette élévation ne nécessite pas l'ajustement des doses de fluconazole chez les patients traités par les diurétiques.

Les études des multiples interactions des doses de fluconazole n'ont montré:

- Aucune modification des cinétiques de la contraception orale chez les femmes avec une dose quotidienne de 50 mg.

• Aucune modification sur le taux des stéroïdes endogènes ou sur la réponse du cortisol stimulée par avec une dose quotidienne variant de 200 à 400 mg chez des sujets volontaires de sexe masculin en bonne santé.

Une dose quotidienne de 50 mg de fluconazole administrée jusqu'à 28 jours n'affecte pas les concentrations plasmatiques de la testostérone chez l'homme ou les concentrations des stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Aucune modification ou problème d'absorption du fluconazole sur les conséquences cliniques n'a été rapporté durant les études d'interaction avec l'alimentation, la créatinine, les agents antidiurétiques, ou irradiation totale du corps pour transplantation de moelle osseuse.

Aussi, les études d'interaction entre fluconazole et zidovudine et/ou pentamidine n'ont pas été effectuées. Ces drogues ont été simultanément prescrites chez des patients souffrant de SIDA avec aucune différence significative sur l'incidence des effets secondaires.

Les études d'interaction avec l'artiprine indique qu'une dose unique ou multiple du fluconazole n'a aucun effet sur le métabolisme.

EFFETS SECONDAIRES

Après les symptômes gastro-intestinaux, le deuxième effet secondaire le plus fréquemment observé est le rash cutané.

Les désordres gastro-intestinaux incluent les nausées, douleurs abdominales, diarrhée et flatulences.

Chez quelques patients, particulièrement ceux qui ont certaines maladies sévères comme le SIDA et le cancer.

Des anomalies de la fonction hépatique, de type cholestastique ou cytolytique isolé ou associées sont souvent modérées. Les anomalies des fonctions rénales et hématologiques ont été observées durant le traitement avec le fluconazole et des agents comparatifs, mais la signification clinique et la relation du traitement sont jusqu'à ce jour pas assez claires.

Les patients qui développent des anomalies de la fonction rénale devraient être surveillés afin de détecter une éventuelle insuffisance hépatique sévère. Bien que de sérieuses réactions hépatiques sont rares, si les signes cliniques et symptômes ou valeurs biologiques coïncident avec l'apparition d'une nouvelle maladie, peuvent être attribués au fluconazole, et le traitement devrait être interrompu.

Les patients atteints du SIDA sont plus susceptibles de développer de sévères réactions cutanées pour plusieurs médicaments. Un petit nombre des patients atteints du SIDA a développé de telles réactions, lors de la prise du fluconazole concomitamment avec d'autres agents connus par leur association à des exfoliations sévères. Si un rash est attribué au fluconazole, le traitement devrait être interrompu.

SURDOSAGE

En de là que concerne le surdosage, un traitement symptomatique avec des mesures d'appui et lavage gastrique si nécessaire sont recommandés. Un petit nombre des patients atteints du SIDA a développé de telles réactions, lors de la prise du fluconazole concomitamment avec d'autres agents connus par leur association à des exfoliations sévères. Si un rash est attribué au fluconazole, le traitement devrait être interrompu.

Fluconazole est largement excrété dans les urines. Une diurèse forcée élèvera probablement le pourcentage d'élimination. Une séance d'hémodialyse de trois heures diminue les taux plasmatiques de 50% environ.

STOCKAGE

Conserver entre 15-25°C. Protéger de la congélation.

PRÉSENTATIONS

Flacons

- Fluclad 200 mg/ 100 ml: Fluconazole 2 mg/ml
- Fluclad 100 mg/ 50 ml: Fluconazole 2 mg/ml
- Fluclad 50 mg/ 25 ml: Fluconazole 2 mg/ml

Sacs de perfusions:

- Fluclad 400 mg/ 200 ml: Fluconazole 2 mg/ml
- Fluclad 200 mg/ 100 ml: Fluconazole 2 mg/ml

Excipients: Eau pour préparation injectable, Chlorure de Sodium

Tenir hors de la portée des enfants
2INFLCI-EF-10/2006