

## DESCRIPTION

FUNZOL est la dénomination commerciale du Fluconazole, un azole systémique antifongique.

Chaque Gélule de FUNZOL 50, 100 et 150 contient 50, 100 et 150 mg de Fluconazole, respectivement.

## COMPOSITION CHIMIQUE

La composition du Fluconazole est : 2-(2,4-Difluorophényle)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-cl.

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

FUNZOL est un agent fungistatique et il peut être fungicide à des concentrations plus élevées. FUNZOL intervient dans l'activité du cytochrome P-450, qui est nécessaire à la déméthylation des 14-alpha-méthyle stérols en ergostérol, le principal stéroïde présent dans la membrane fongique cellulaire. A mesure que l'ergostérol s'épise, la membrane cellulaire est endommagée, ce qui produit des altérations des fonctions de la membrane et de sa perméabilité. Dans le Candida albicans, FUNZOL inhibe la transformation des blastospores en une forme mycéliale invasive.

Comparé à d'autres agents antifongiques contenant de l'azole, FUNZOL a un effet inhibiteur non compétitif très faible sur le système P-450 du cytochrome du foie, tout en maintenant une haute affinité pour l'activité fungique du système P-450. Une activité antiandrogène n'a pas non plus été rapportée aux doses habituelles.

Le Fluconazole est très bien absorbé par voie buccale et est distribué dans l'ensemble du corps en faisant preuve d'une bonne pénétration dans le liquide céphalo-rachidien, dans les yeux et dans le liquide péritonéal.

## INDICATIONS

FUNZOL est indiqué dans les cas suivants:

- Candidiose vaginale aiguë ou récurrente.
- Candidiose muqueuse: inclus infections oro-pharyngiennes, oesophagiennes et broncho-pulmonaires non envahissantes; candidurée; et dans la candidiose mucco-cutanée et atrophique chronique orale (douleur buccal du dentier). Les hôtes normaux et les patients avec une fonction immunitaire compromise peuvent être traités avec FUNZOL.
- Candidiose systémique, inclus candidémie, candidiose disséminée et autres infections de candida envahissantes : ceux ci inclus infections de peritoneum, endocardium et du tractus pulmonaire et urinaire. FUNZOL peut aussi être utilisé dans le traitement des infections de candida chez les patients atteint d'une malignité ; chez les patients sous soin intensif, ou les patients recevant un traitement cytotoxique ou immunosupresseur.
- Cryptococcose: inclus méningite cryptococcique et infections des autres sites (e.g. pulmonaire, cutanée). Les hôtes normaux et les patients avec un syndrome de déficience immunitaire acquise (SIDA), transplantation des organes ou autres causes d'immunosuppression peuvent être traités. FUNZOL peut être utilisé comme un traitement de soutien pour prévenir les rechutes de la maladie cryptococcique chez les patients atteints de SIDA.

## POSÉOLOGIE

### Dose adulte habituelle

- Candidiose vaginale: une Gélule de FUNZOL 150 en une seule dose.

### Candidiose muqueuse:

- Candidiose oro-pharyngienne: une Gélule de FUNZOL 50 une fois par jour pour 7-14 jours. Normalement, le traitement ne doit pas dépasser 14 jours à l'exception des patients sévèrement immunocompromis.
- Candidiose orale atrophique associée au dentier : une Gélule de FUNZOL 50 une fois par jour pendant 14 jours, administré concurremment avec des soins antiséptiques locaux pour le dentier.
- Autres infections de candida de la muqueuse (e.g oesophage, infections broncho-pulmonaires non envahissantes, candidiose mucco-cutanée, etc.) : une Gélule de FUNZOL 50 une fois par jour, apporté pendant 14-30 jours. Dans des cas difficiles non habituelles d'infections de candida muqueuses, la dose peut être augmentée à 100 mg de FUNZOL par jour.
- Candidémie, candidiose disséminée et autres infections de candida envahissantes : 400 mg de FUNZOL au premier jour puis 200 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 400 mg de FUNZOL une fois par jour dépendant sur la réponse clinique. La durée du traitement est basée sur la réponse clinique.
- Méningite cryptococcique et infections cryptococciques des autres sites : 400 mg de FUNZOL au premier jour suivi par 200-400 mg de FUNZOL une fois par jour. La durée du traitement dépend sur la réponse clinique et mycologique, mais elle est habituellement pour au moins 6-8 semaines en cas de méningite cryptococcique.
- La prévention de rechute en cas de méningite cryptococcique chez les patients avec le SIDA, après la fin du traitement initial : FUNZOL est administré en une dose journalière d'au moins 100 mg indéfiniment.

### Notes

- Les patients âgés peuvent recevoir une dose adulte habituelle, pourvu qu'il n'y ait pas d'évidence d'insuffisance rénale (voir au dessous).
- Chez les patients avec une insuffisance rénale, les doses normales doivent être apportées au premier et deuxième jour du traitement. Par conséquence, la dose doit être ajustée suivant la clearance de créatinine comme le montre le tableau suivant :

#### Intervalle de dose/dose journalière

>40	24 heures (dose normale)
21-40	48 heures ou la moitié de la dose normale
10-20	72 heures ou le tiers de la dose normale

Les patients recevant régulièrement l'hémodialyse      Une dose recommandée après chaque dialyse

### Dose pédiatrique habituelle

La posologie n'a pas été établie. Néanmoins, un petit nombre d'enfants âgés de 2 semaines à 14 ans a été traité avec sécurité avec des doses de 3 à 6 mg de Fluconazole par kg de poids corporel administrées une fois par jour.

## EFFETS INDESIRABLES

Fluconazole est généralement bien toléré. Les effets secondaires fréquents associés avec le Fluconazole sont les symptômes associés avec le tractus gastro-intestinal, inclut les troubles abdominaux, diarrhée et flatulence. Autres effets secondaires tel que l'éruption sont rarement rencontrés.

## UTILISATION PENDANT LA GROSSESSE

Aucune étude adéquate ou bien contrôlée n'a été effectuée sur l'utilisation du Fluconazole chez la femme enceinte. Lorsqu'il est utilisé chez des animaux à des doses toxiques élevées (20 à 60 fois la dose/kg recommandée chez l'être humain), il a été rapporté que le Fluconazole était tératogène et fétopathique. Par conséquent le Fluconazole ne devra pas être utilisé durant la grossesse ou chez les femmes susceptibles de tomber enceintes. Ce produit est reconnu par la FDA comme étant de catégorie C en ce qui concerne la grossesse.

## UTILISATION PENDANT L'ALLAITEMENT

Le Fluconazole passe dans le lait maternel à des concentrations similaires à celles retrouvées dans le plasma. Par conséquent le Fluconazole ne devra pas être utilisé chez la femme qui allaite.

## INTERFERENCES AVEC LES TESTS CLINIQUES ET LABORATOIRES

Les valeurs sériques de l'alanine et de l'aspartate aminotransférase, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine peuvent être augmentées par le Fluconazole.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- Le Fluconazole utilisé en association avec le tolbutamide, le gliburide ou le glipizide a augmenté leur concentration plasmatique. Les concentrations sanguines de glucose devront être surveillées et la dose hypoglycémante prise par voie buccale devra éventuellement être diminuée.
- Il a été rapporté que des doses élevées de Fluconazole inhibaient le métabolisme de la cyclosporine, ce qui peut augmenter la concentration plasmatique de la cyclosporine jusqu'à des taux potentiellement toxiques. Les concentrations plasmatiques de la cyclosporine devront être surveillées de près chez les patients recevant du Fluconazole.
- La rifampine peut augmenter le métabolisme du Fluconazole et baisser sa concentration plasmatique, ce qui peut mener éventuellement à une défaillance ou à une rechute clinique.
- Le Fluconazole peut diminuer le métabolisme de la phénytoïne, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations plasmatiques et de l'aire sous la courbe (ASC), on a rapporté que l'utilisation concomitante diminuait la concentration plasmatique du Fluconazole. La réponse aux deux médicaments devra donc être suivie de près.
- Les effets anticoagulants de la warfarine peuvent être majorés lorsqu'elle est utilisée en association avec du Fluconazole, ce qui se traduit par une augmentation du temps de prothrombine. Le temps de prothrombine doit être surveillé de près chez les patients recevant de la warfarine et du Fluconazole.
- On a rapporté que les agents antifongiques à base d'azole autres que le Fluconazole augmentaient les taux plasmatiques de la terfénadine et de l'astémizole, provoquant des effets cardiaques graves. Même si l'a été mis en évidence que le Fluconazole ne causait pas de changement de la repolarisation cardiaque ou d'accumulation de terfénadine, l'astémizole et la terfénadine ne doivent pas être utilisés chez les patients recevant du Fluconazole en attendant que des données supplémentaires nous soient disponibles.
- L'hydrochlorothiazide produit une augmentation du pic des concentrations plasmatiques et de l'aire sous la courbe du Fluconazole, probablement en raison d'une augmentation de la clairance.

## CONTRE-INDICATIONS

Le Fluconazole est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au médicament ou aux agents antifongiques à base d'azole.

## MISES EN GARDE

- Chez certains patients, particulièrement ceux avec les maladies sérieuses mentionnées tel que le SIDA et le cancer, les anomalies des tests de fonction hépatique, rénale, hématologique et autre fonctions biochimiques ont été observées durant le traitement avec le Fluconazole mais la signification clinique et sa relation au traitement est incertaine. De très rares patients meurent avec les maladies sévères mentionnées et qui ont reçu des doses multiples de Fluconazole et dont les recherches post-mortem incluent une nécrose hépatique. Ces patients ont reçu des médicaments concomitants multiples, certains connus être potentiellement hépatotoxique, et / ou les maladies mentionnées qui peuvent être la cause de la nécrose hépatique. Les patients qui ont le SIDA sont plus prédisposés au développement de réactions cutanées sévères à plusieurs médicaments. Un petit nombre de patients qui ont le SIDA ont développé habituellement des réactions quand ils reçoivent le Fluconazole concomitamment avec autres agents connus être associés à une exfoliation sévère. Si une éruption se développe qui est considérée attribuable au Fluconazole, le traitement avec cet agent doit être arrêté.
- Une diminution de la posologie ou une augmentation de l'intervalle entre les prises est recommandée chez les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale, car le Fluconazole est excrété par les reins.

## SURDOSAGE

Des informations limitées sont disponibles sur la toxicité aiguë du Fluconazole chez les humains. Des hallucinations et un comportement paranoid se sont développées chez un patient atteint d'une infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) qui aurait ingéré 8,2g de Fluconazole. En cas de surdose, un traitement symptomatique et adjuvant devra être institué. Si indiqué, l'estomac devra être vidé par lavage gastrique. L'élimination du Fluconazole peut être facilitée par une hémodialyse qui diminue les concentrations plasmatiques d'environ 50% sur 3 heures.

## PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- On a rapporté que l'incidence globale des effets secondaires liés au Fluconazole était plus élevée chez les patients infectés par le virus VIH. Un grand nombre des patients atteints du VIH dans cette étude recevaient toutefois également d'autres médicaments.
- Aucune information n'est disponible sur le rapport entre l'âge et les effets du Fluconazole.
- Le test de la fonction hépatique devra être répété périodiquement durant le traitement. Un arrêt du traitement par Fluconazole s'impose si des valeurs enzymatiques anormales persistent ou s'aggravent, ou si elles sont accompagnées de symptômes de toxicité.

## FORMES ET PRÉSENTATIONS

- Boîtes de 7 Gélules sous plaquettes thermoformées de FUNZOL 50. Reg. No. 74/99 3/99
- Boîtes de 7 Gélules sous plaquettes thermoformées de FUNZOL 100. Reg. No. 71/99 3/99
- Boîtes d'une Gélule sous plaquettes thermoformées de FUNZOL 150. Reg. No. 72/99 3/99
- Conditionnements pour usage hospitalier des différentes présentations.

Conserver conformément aux conditions spécifiées sur le conditionnement.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur le conditionnement.

Tableau A

- CECI EST UN MÉDICAMENT
- Un médicament est un produit qui affecte votre santé et toute consommation non conforme aux instructions présente des dangers.
  - Suivez strictement les recommandations de votre médecin, le mode d'emploi et les instructions du pharmacien qui vous a vendu le médicament.
  - Le médecin et le pharmacien sont des experts en matière de médecine.
  - N'interrompez pas, de vous-même, la durée du traitement qui vous a été prescrit.
  - Ne renouvez pas la même ordonnance sans consulter votre médecin.
  - Gardez les médicaments hors de portée des enfants.

Modifié en Novembre 2000

CONSEIL DES MINISTRES ARABES DE LA SANTE  
SYNDICAT DES PHARMACIENS ARABES

Des informations sur la prescription disponibles sur demande



LA COMPAGNIE PHARMACEUTIQUE JORDANIENNE, Cie Anonyme (J.P.M.)

JPM B.P. 94, NAOR 11710, JORDANIE