

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FEMYCOZ COMBI KIT, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fluconazole.....	150 mg
Pour 1 comprimé de fluconazole	
Secnidazole.....	1000mg
Pour 1 comprimé de secnidazole	
Azithromycine dihydraté Eq. en Azithromycine	1000mg
Pour 1 comprimé d'azithromycine	

Chaque combi-kit contient :

- 2 comprimés de Secnidazole,
- 1 comprimé de Fluconazole,
- 1 comprimé de Azithromycine

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

FEMYCOZ COMBI KIT, comprimés est un médicament combiné contenant trois principes actifs : l'azithromycine, le secnidazole et le fluconazole. Ces substances agissent ensemble pour traiter certaines infections :

- urétrites et vaginites à *Trichomonas vaginalis*
- vaginoses bactériennes
- amibiase intestinale
- amibiase hépatique,
- giardiase,
- candidose vaginale
- balanites candidosiques

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antifongiques et antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adulte

Avaler les 4 comprimés du combi kit en prise unique.

Populations particulières

Personnes âgées

La posologie recommandée est la même que chez le patient adulte. Les patients âgés pouvant présenter des conditions pro-arythmogènes, la prudence est particulièrement recommandée en raison du risque d'apparition d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes (voir rubrique 4.4).

Insuffisant hépatique

Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées ; FEMYCOZ doit donc être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8)

Mode d'administration

Voie orale.

Ce médicament est à prendre au début du repas, en une prise unique. Les 4 comprimés doivent être pris au même moment.

4.3 Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ en cas de :

- Hypersensibilité au fluconazole ou à d'autres dérivés azolés
- Hypersensibilité au secnidazole ou à la famille des imidazolés
- Hypersensibilité à l'azithromycine, à l'érythromycine, à tout autre macrolide, au kétolide
- Hypersensibilité aux excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine (voir rubriques 4.4 et 4.5)
- Association avec le cisapride (voir rubrique 4.5)
- Association avec la colchicine (voir rubrique 4.5)
- Insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4)
- Hypersensibilité au fluconazole, à d'autres dérivés azolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- La co-administration avec la terféndine est contre-indiquée chez les patients traités par fluconazole à doses répétées supérieures ou égales à 400 mg par jour sur la base des résultats d'une étude d'interaction à doses répétées.
- La co-administration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 tels que cisapride, astémizole, pimozide, quinidine et érythromycine est contre-indiquée chez les patients traités par le fluconazole (voir rubriques 4.4 et 4.5)

4.4 Mises en garde spéciale et précautions d'emploi

Prolongation de l'intervalle QT

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Dans la mesure où les situations suivantes peuvent amener à un risque accru d'arythmie ventriculaire (incluant des torsades de pointes) susceptible d'entraîner un décès, la prudence est de rigueur lors du traitement par azithromycine de patients :

- Présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou documenté.
- Recevant actuellement un traitement par d'autres substances actives connues pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).
- Présentant un trouble électrolytique, en particulier dans les cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie.
- Présentant une bradycardie cliniquement significative, une arythmie cardiaque, ou une insuffisance cardiaque grave.

Les femmes et les patients âgés peuvent aussi être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT

Certains dérivés azolés, y compris le fluconazole, sont associés à l'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Le fluconazole entraîne un allongement de l'intervalle QT par inhibition du courant du canal potassique à rectification (I_{Kr}). L'allongement de l'intervalle QT entraîné par d'autres médicaments (tel que l'amiodarone) peut être amplifié par l'inhibition du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Depuis la commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe ont été observés chez des patients traités par fluconazole. Ces cas incluent des patients gravement malades avec des facteurs de risque confondants multiples, comme une cardiopathie structurelle, des anomalies électrolytiques et des associations médicamenteuses susceptibles d'y contribuer. Les patients souffrant d'hypokaliémie et d'insuffisance cardiaque avancée ont un risque plus élevé de développer des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles et des torsades de pointe.

FEMYCOZ doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions pro-arythmogènes potentielles.

La co-administration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Vaginoses bactériennes

Le niveau de démonstration est basé sur une seule étude comparant secnidazole en une prise unique au métronidazole administré pendant sept jours. En lien avec les paramètres pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2), le schéma en dose unique de secnidazole pourrait être insuffisant chez certaines patientes avec la nécessité d'un recours éventuel au traitement vaginal local.

Candidose

Des études ont montré une prévalence croissante des infections par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*. Celles-ci sont souvent intrinsèquement résistantes (par exemple, *C. krusei* et *C. auris*) ou présentent une sensibilité réduite au fluconazole (*C. glabrata*). Ces infections peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif en cas d'échec du traitement. Il est donc conseillé aux prescripteurs de tenir compte de la prévalence de la résistance au fluconazole chez diverses espèces de *Candida*.

Insuffisance rénale

FEMYCOZ doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

En cas d'insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire < 10 mL/min), une augmentation de 33 % de l'exposition systémique à l'azithromycine a été observée.

Il n'est pas utile d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 mL/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min, la prescription d'azithromycine doit être prudente.

Insuffisance surrénale

Le kétoconazole est connu pour provoquer une insuffisance surrénale qui peut également s'observer avec le fluconazole, même si les cas sont rares.

L'insuffisance surrénale liée à un traitement concomitant par prednisone voir rubrique 4.5 « Effet du fluconazole sur d'autres médicaments »

Hépatotoxicité

FEMYCOZ doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. Le fluconazole est associé à de rares cas de toxicité hépatique grave parfois mortelle, principalement chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes graves. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation avec la dose totale quotidienne, la durée du traitement, le sexe ou l'âge des patients n'a été mise en évidence. L'hépatotoxicité associée au fluconazole est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients qui présentent des anomalies des tests de la fonction hépatique pendant le traitement par fluconazole doivent être étroitement surveillés pour éviter la survenue d'une atteinte hépatique plus grave. Le patient doit être informé des symptômes suggérant des effets hépatiques graves (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et ictère). Le traitement par le fluconazole doit être immédiatement interrompu et le patient doit consulter un médecin.

Le foie étant la principale voie d'élimination de l'azithromycine, la prescription d'azithromycine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère ni chez les patients atteints de cholestase sévère.

Des cas d'hépatite fulminante pouvant conduire à une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec l'azithromycine (voir rubrique 4.8). Certains patients pouvaient avoir eu une pathologie hépatique préexistante ou avoir pris d'autres médicaments hépatotoxiques.

Des examens de la fonction hépatique devront être réalisés immédiatement en cas de survenue de signes ou de symptômes d'une altération de la fonction hépatique, tels que la survenue rapide d'une asthénie associée à un ictère, des urines foncées, une tendance aux saignements ou une encéphalopathie hépatique. La prise d'azithromycine doit être immédiatement interrompue en cas d'apparition de dysfonction hépatique.

Halofantrine

Il a été démontré que l'halofantrine allonge l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante du fluconazole et de l'halofantrine est donc déconseillée (voir rubrique 4.5).

Réactions dermatologiques

De rares cas de réactions cutanées exfoliatives, comme le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportés pendant le traitement avec le fluconazole. Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été rapportée. Les patients atteints du SIDA sont plus à risque de développer des réactions cutanées sévères avec de nombreux médicaments. Si une éruption cutanée, que l'on considère imputable au fluconazole, apparaît chez un patient traité pour une infection fongique superficielle, le traitement devra être arrêté. Si des patients avec des infections fongiques invasives ou systémiques développent une éruption cutanée, ils devront être étroitement surveillés et le fluconazole devra être interrompu si des lésions bulleuses ou si un érythème multiforme apparaissent.

De plus, des réactions cutanées graves menaçant le pronostic vital telles que des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées. Les patients doivent être prévenus de la surveillance des effets cutanés ainsi que des signes et symptômes évocateurs

qui apparaissent généralement dans les premières semaines de traitement. En cas de symptômes évocateurs (par ex. éruption progressive cutanée souvent associée à des lésions ou cloques au niveau des muqueuses), l'azithromycine doit être immédiatement arrêtée. Il est recommandé de ne pas réintroduire de traitement.

Hypersensibilité

Comme avec l'érythromycine et d'autres macrolides, de rares réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke et de réactions anaphylactiques (rarement fatales) ont été rapportées. La possibilité d'une récurrence des manifestations après l'arrêt du traitement symptomatique nécessite la prolongation de la surveillance et éventuellement du traitement.

Des réactions d'allergie dues au secnidazole peuvent survenir et être sévères (voir rubrique 4.8). Dans ces cas, FEMYCOZ doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.

Dans de rares cas, une réaction anaphylactique au fluconazole a été rapportée (voir rubrique 4.3).

Lignée sanguine

Eviter l'administration de secnidazole chez les sujets présentant des antécédents de dyscrasie sanguine.

Cytochrome P450

Le fluconazole est un inhibiteur modéré des CYP2C9 et CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur puissant du CYP2C19. Les patients traités simultanément par fluconazole et par des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite, métabolisés par les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, doivent être surveillés (voir rubrique 4.5).

Terfénadine

La co-administration de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour avec la terfénadine doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Diarrhées associées à *Clostridium difficile*

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris l'azithromycine. Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de *C. difficile*.

C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, les infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Myasthénie

Des exacerbations de symptômes de la myasthénie et de nouvelles poussées du syndrome myasthénique ont été rapportées chez les patients sous azithromycine (voir rubrique 4.8).

Surinfection

Comme avec tous les antibiotiques, la surveillance de signes de surinfection par des organismes non-sensibles, incluant les champignons, est recommandée.

Dérivés de l'ergot de seigle

En cas de traitement par les dérivés de l'ergot de seigle, certains antibiotiques macrolides administrés concomitamment ont précipité l'ergotisme. Il n'y a pas de données quant à une éventuelle interaction entre l'ergot de seigle et l'azithromycine. Cependant, compte tenu du risque théorique d'ergotisme, les dérivés de l'ergot de seigle et l'azithromycine ne doivent pas être administrés conjointement (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Sténose hypertrophique du pylore du nourrisson

Des cas de sténose hypertrophique du pylore du nourrisson ont été rapportés avec l'utilisation d'azithromycine chez le nouveau-né (traitement jusqu'à 42 jours de vie). Les parents et le personnel soignant doivent être informés de contacter le médecin en cas de vomissements ou de survenue d'une hyperréactivité à la nourriture.

Liés aux excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

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

Associations contre-indiquées

Cisapride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (voir rubrique 4.3).

Des événements cardiaques ont été rapportés, notamment des torsades de pointe, chez des patients ayant reçu simultanément du fluconazole et du cisapride. Une étude contrôlée a démontré que l'administration concomitante de fluconazole 200 mg une fois par jour et de cisapride 20 mg quatre fois par jour entraînait une augmentation significative des taux plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QTc. L'administration concomitante de fluconazole et de cisapride est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Colchicine

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

Dihydroergotamine (voir rubrique 4.4)

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

Ergotamine (voir rubrique 4.4)

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergotamine).

Terfénadine

En raison de l'apparition de dysrythmies cardiaques graves dues à un allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités à la fois par des antifongiques azolés et de la terfénadine, des études d'interaction ont été conduites.

Une étude a montré que l'administration de 200 mg de fluconazole par jour n'a pas conduit à un allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude avec 400 mg et 800 mg de fluconazole par jour a montré qu'une dose quotidienne supérieure ou égale à 400 mg de fluconazole augmente de façon significative la concentration plasmatique de la terfénadine si les deux médicaments sont pris de manière concomitante. L'association de la terfénadine et du fluconazole à des doses supérieures ou égales à 400 mg est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Pour des doses de fluconazole inférieures à 400 mg par jour, le patient devra être étroitement surveillé.

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 du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointe. La co-administration de fluconazole et d'astémizole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Pimozide :

Bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide peut entraîner une inhibition du métabolisme du pimozide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointe. La co-administration de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Quinidine

Bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine peut entraîner une inhibition du métabolisme de la quinidine. L'utilisation de quinidine a été associée à un allongement du QT et, dans de rares cas, à la survenue de torsades de pointe. La co-administration de fluconazole et de quinidine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Erythromycine

L'utilisation concomitante de fluconazole et d'érythromycine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointe) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. La co-administration de fluconazole et d'érythromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques

(Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Alcool (boisson ou excipient)

Effet antabuse (chaleur, rougeur, vomissement, tachycardie). Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.

Halofantrine

Le fluconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques d'halofantrine en raison d'un effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointe) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. Cette co-administration doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Atorvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

Ciclosporine

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.

Digoxine

Élévation de la digoxinémie par augmentation de l'absorption de la digoxine.

Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'azithromycine et après son arrêt.

Ivabradine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Notamment antiarythmiques de classe IA (ex : quinidine), de classe III (ex : amiodarone, sotalol), antipsychotiques (ex : phénothiazines, pimozide), antidépresseurs tricycliques (ex : citalopram), certaines fluoroquinolones (ex : moxifloxacine, lévofloxacine). L'hypokaliémie (médicaments hypokaliémiants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (médicaments bradycardisants) ou un allongement pré-existant de l'intervalle QT, congénital ou acquis (voir rubrique 4.4).

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

Hydroxychloroquine

L'azithromycine doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et potentiellement induire une arythmie cardiaque (voir rubrique 4.4.).

Simvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant.

Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant ou une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

Antivitamines K

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

Amiodarone

L'administration concomitante du fluconazole et de l'amiodarone peut entraîner un allongement du QT. Par conséquent, la prudence est recommandée si l'utilisation concomitante de ces 2 produits est nécessaire, notamment en cas de forte dose de fluconazole (800 mg).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi et nécessitant un ajustement de dose

Effet d'autres médicaments sur le fluconazole

Rifampicine : la prise concomitante de fluconazole et de rifampicine résulte en une baisse de l'ASC de 25 % et une réduction de 20 % de la demi-vie du fluconazole. Une augmentation de la posologie du fluconazole doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante avec la rifampicine.

Les études d'interaction ont montré que lorsque le fluconazole est administré par voie orale avec de la nourriture, de la cimetidine, des antiacides ou à la suite de l'irradiation corporelle totale pour greffe de moelle osseuse, aucune altération cliniquement significative de l'absorption du fluconazole n'a été observée.

Hydrochlorothiazide : dans une étude d'interaction pharmacocinétique, la coadministration de doses répétées d'hydrochlorothiazide à des volontaires sains recevant du fluconazole a augmenté de 40 % la concentration plasmatique du fluconazole. Un effet de cette ampleur ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie du fluconazole chez les sujets recevant simultanément des diurétiques.

Effet du fluconazole sur d'autres médicaments

Le fluconazole est un inhibiteur modéré des isoenzymes 2C9 et 3A4 du CYP450. Le fluconazole est également un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP2C19. Outre les interactions observées/documentées citées ci-dessous, il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 en cas d'administration concomitante avec le fluconazole. Par conséquent, ces associations doivent être administrées avec prudence et le patient doit être étroitement surveillé.

L'effet inhibiteur du fluconazole sur les enzymes peut persister 4 à 5 jours après la fin du traitement par le fluconazole, en raison de la longue demi-vie ($t_{1/2}$) du fluconazole (voir rubrique 4.3).

Abrocitinib : le fluconazole (inhibiteur du CYP2C19, 2C9, 3A4) a augmenté l'exposition de la fraction active de l'abrocitinib de 155 %. En cas d'administration concomitante avec le fluconazole, ajuster la dose d'abrocitinib comme indiqué dans les informations de prescription de l'abrocitinib.

Alfentanil : durant un traitement concomitant de fluconazole (400 mg) et d'alfentanil en administration intraveineuse (20 µg/kg) chez des volontaires sains, l'ASC₁₀ de l'alfentanil est multipliée par 2, probablement par inhibition du CYP3A4. Un ajustement de la posologie de l'alfentanil peut être nécessaire.

Amitriptyline, nortriptyline : le fluconazole majore l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. La 5-nortriptyline et/ou la S-amitriptyline peuvent être mesurées lors de l'instauration des traitements et après une semaine de traitement concomitant. Il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie d'amitriptyline/nortriptyline.

Amphotéricine B : l'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B chez des souris infectées normales et immunodéprimées a montré les résultats suivants : un léger effet antifongique additif dans les infections systémiques à *C. albicans*, l'absence d'interaction dans les infections intracrâniennes à *Cryptococcus neoformans* et un antagonisme des deux médicaments dans les infections systémiques à *Aspergillus fumigatus*. La signification clinique des résultats obtenus dans ces études n'est pas connue.

Anticoagulants : depuis la commercialisation, comme avec d'autres antifongiques azolés, des événements hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna) associés à des diminutions du taux de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la warfarine. Durant un traitement concomitant par le fluconazole et la warfarine, le taux de prothrombine a été diminué jusqu'à 2 fois, ce qui est probablement dû à une inhibition du métabolisme de la warfarine par le CYP2C9. Le taux de prothrombine doit être étroitement surveillé chez les patients recevant des anticoagulants de type coumarinique ou indanedione de façon concomitante au fluconazole. Un ajustement de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire.

Benzodiazépines (à courte durée d'action), telles que midazolam, triazolam : après l'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 respectivement 3,7 fois et 2,2 fois. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole par jour et de 0,25 mg de triazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du triazolam de respectivement 4,4 fois et 2,3 fois. Des effets renforcés et prolongés du triazolam ont été observés à l'association du traitement avec le fluconazole. Si le traitement concomitant par une benzodiazépine est nécessaire chez les patients traités par le fluconazole, il est nécessaire d'envisager une baisse de la dose de benzodiazépine et une surveillance étroite du patient.

Carbamazépine : le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine et une augmentation de 30 % de la carbamazépine sérique a été observée. Il existe un risque de toxicité de la carbamazépine. Un ajustement de la posologie de la carbamazépine peut être nécessaire en fonction des mesures de sa concentration/de son effet.

Antagonistes des canaux calciques : certains inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux antagonistes des canaux calciques. Une surveillance fréquente des événements indésirables est recommandée.

Célécoxib : lors d'un traitement concomitant de fluconazole (200 mg par jour) et de célécoxib (200 mg), la C_{max} et l'ASC du célécoxib ont augmenté de respectivement 68 % et 134 %. Une réduction de 50 % de la posologie du célécoxib peut être nécessaire chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole.

Cyclophosphamide : le traitement associant le cyclophosphamide et le fluconazole entraîne une augmentation des taux sériques de bilirubine et de créatinine. Cette association peut être utilisée en tenant compte du risque d'augmentation de la bilirubinémie et de la créatininémie.

Fentanyl : un cas mortel d'intoxication au fentanyl due à une interaction possible entre le fentanyl et le fluconazole a été rapporté. Par ailleurs, il a été montré chez des volontaires sains, que le fluconazole retardait de manière significative l'élimination du fentanyl. L'augmentation des concentrations de fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire. Les patients doivent être étroitement surveillés pour le risque potentiel de dépression respiratoire. Un ajustement posologique du fentanyl peut être nécessaire.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté (dose-dépendant) en cas de prise concomitante de fluconazole et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4, tels que l'atorvastatine et la simvastatine, ou par le CYP2C9, tels que la fluvastatine (diminution du métabolisme hépatique de la statine). Si un traitement concomitant est nécessaire, les symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse ainsi que les concentrations de créatine kinase doivent être surveillés. Le traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu si les concentrations de créatine kinase augmentent significativement ou en cas de diagnostic ou de suspicion de myopathie/rhabdomyolyse. Des doses plus faibles d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent être nécessaires comme indiqué dans les informations de prescription des statines.

Ibrutinib : les inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que le fluconazole augmentent les concentrations plasmatiques de l'ibrutinib et peuvent augmenter le risque de toxicité. Si l'association ne peut être évitée, réduire la dose d'ibrutinib à 280 mg une fois par jour (deux gélules) pendant la durée de l'utilisation de l'inhibiteur et assurer une surveillance clinique étroite.

Ivacaftor (seul ou associé avec des médicaments de la même classe thérapeutique) : la co-administration avec l'ivacaftor, un potentialisateur du régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR), a augmenté de 3 fois l'exposition à l'ivacaftor et a augmenté de 1,9 fois l'exposition à l'hydroxyméthyl-ivacaftor (M1). Une réduction de la dose d'ivacaftor (seul ou associé) est nécessaire comme indiqué dans les informations de prescription d'ivacaftor (seul ou associé).

Olaparib : les inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme le fluconazole, augmentent les concentrations plasmatiques de l'olaparib ; l'utilisation concomitante n'est pas recommandée. Si l'association ne peut pas être évitée, limiter la dose d'olaparib à 200 mg, deux fois par jour.

Immunosuppresseurs (tels que ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus) :

Ciclosporine : le fluconazole augmente de manière significative la concentration et l'ASC de la ciclosporine. Un traitement concomitant de 200 mg par jour de fluconazole et de ciclosporine (2,7 mg / kg / jour) entraîne une augmentation de 1,8 fois l'ASC de la ciclosporine. Cette association peut être utilisée en diminuant la posologie de ciclosporine en fonction de la concentration en ciclosporine.

Évérolimus : bien que non 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, vraisemblablement par inhibition du métabolisme du sirolimus par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine P. Cette association peut être utilisée avec un ajustement de la posologie du sirolimus en fonction de son effet et de sa concentration.

Tacrolimus : le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale par 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 posologie du tacrolimus administré par voie orale doit être diminuée en fonction de la concentration de tacrolimus.

Losartan : le fluconazole inhibe la conversion du losartan en son métabolite actif (E-31 74), responsable en grande partie de l'inhibition du récepteur de l'angiotensine II qui a lieu au cours d'un traitement par le losartan. Un contrôle continu de la tension artérielle chez les patients recevant cette association doit être effectué.

Lurasidone : les inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que le fluconazole peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de lurasidone. Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée, réduire la dose de lurasidone comme indiqué dans les informations de prescription de lurasidone.

Méthadone : le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de méthadone. Un ajustement de la posologie de méthadone peut être nécessaire.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : la C_{max} et l'ASC du flurbiprofène ont augmenté de 23 % et 81 % respectivement lors d'une co-administration avec le fluconazole versus une administration de flurbiprofène seul. De même, la C_{max} et l'ASC de l'isomère pharmacologiquement actif [S-(+)-ibuprofène] ont augmenté de respectivement 15 % et 82 % lors d'une co-administration de fluconazole et d'ibuprofène racémique (400 mg) versus une administration de l'ibuprofène racémique seul.

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux autres AINS qui sont métabolisés par le CYP2C9 (ex. naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Une surveillance fréquente des événements indésirables et de la toxicité liés aux AINS est recommandée. Un ajustement de la posologie des AINS peut être nécessaire.

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 conduit à une augmentation de l'ASC24 de la phénytoïne de 75 % et de la C_{min} de 128 %.

En cas de co-administration, les concentrations sériques de phénytoïne doivent être surveillées afin d'éviter une toxicité de la phénytoïne.

Prednisone : un transplanté hépatique recevant de la prednisone a développé une maladie d'Addison suite à l'arrêt d'un traitement de 3 mois par fluconazole. L'arrêt du fluconazole a probablement entraîné une augmentation de l'activité du CYP3A4, ayant pour conséquence une augmentation du métabolisme de la prednisone. Les patients recevant un traitement prolongé associant le fluconazole à la prednisone doivent être étroitement surveillés avec recherche des signes d'insuffisance surrénale à l'arrêt du fluconazole.

Rifabutine : le fluconazole augmente les concentrations sériques de rifabutine, entraînant une augmentation de l'ASC de la rifabutine pouvant atteindre 80 %. Des cas d'uvéites ont été observés chez des patients traités par cette association. Chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la rifabutine, les symptômes de la toxicité de la rifabutine doivent faire l'objet d'une surveillance.

Saquinavir : le fluconazole augmente l'ASC et la C_{max} du saquinavir d'environ 50 % et de 55 % respectivement, suite à l'inhibition du métabolisme hépatique du saquinavir par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine- P. L'interaction avec le saquinavir / ritonavir n'a pas été étudiée et pourrait être plus marquée. Un ajustement de la posologie du saquinavir peut être nécessaire.

Sulfamides hypoglycémisants : le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfamides hypoglycémisants oraux administrés de façon concomitante (ex., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Une surveillance étroite de la glycémie et une réduction appropriée de la posologie des sulfamides hypoglycémisants sont recommandées en cas de traitement concomitant.

Théophylline : dans une étude d'interaction contrôlée versus placebo, l'administration de fluconazole à 200 mg pendant 14 jours a entraîné une baisse de 18 % de la clairance plasmatique moyenne de la théophylline. Les patients recevant de fortes doses de théophylline, ou présentant par ailleurs un risque accru de toxicité à la théophylline, doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité de la théophylline pendant le traitement par le fluconazole. Le traitement doit être modifié en cas de survenue de signes de toxicité.

Tofacitinib : l'exposition au tofacitinib est accrue lorsque le tofacitinib est administré en association avec des médicaments entraînant à la fois une inhibition modérée du CYP3A4 et une puissante inhibition du CYP2C19 (par ex. le fluconazole). Par conséquent, il est recommandé de réduire la dose de tofacitinib à 5 mg une fois par jour en cas d'association avec ces médicaments.

Tolvaptan : l'exposition au tolvaptan est considérablement augmentée (200 % pour l'ASC ; 80 % pour la C_{max}) lorsque le tolvaptan, un substrat du CYP3A4, est co-administré avec le fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A4, avec un risque d'augmentation significative des effets indésirables, notamment la diurèse, la déshydratation et l'insuffisance rénale aiguë. En cas d'utilisation concomitante, la dose de tolvaptan doit être réduite conformément aux informations relatives à la prescription du tolvaptan et le patient doit être fréquemment surveillé pour détecter tout effet indésirable associé au tolvaptan.

Vinca-alcaloïdes : bien qu'aucune étude n'ait été conduite, le fluconazole peut augmenter les taux plasmatiques des vinca-alcaloïdes (ex. vincristine et vinblastine) et entraîner une neurotoxicité, qui est peut être due à un effet inhibiteur sur le CYP3A4.

Vitamine A : d'après une observation chez un patient recevant de façon concomitante de l'acide all-trans-rétinoïque (forme acide de la vitamine A) et du fluconazole, des effets indésirables neurologiques sont apparus sous forme d'une

pseudotumeur cérébrale, qui a disparu à l'arrêt du traitement par le fluconazole. Cette association peut être utilisée mais un risque de survenue d'effets indésirables neurologiques doit être pris en compte.

Voriconazole : (Inhibiteurs de CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4): l'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures le 1^{er} jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1^{er} jour, puis 200 mg toutes les 24 h pendant 4 jours) à 8 sujets mâles sains a conduit à une augmentation de la C_{max} et A_{SC} du voriconazole en moyenne de respectivement 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) et 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). La réduction de la dose et / ou de la fréquence de voriconazole et de fluconazole qui aurait éliminé cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des événements 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 de la zidovudine orale. La demi-vie de la zidovudine a de même été prolongée d'environ 128 % après administration concomitante de fluconazole. Les patients recevant cette association doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'effets indésirables liés à la zidovudine. Une réduction de la posologie de zidovudine peut être nécessaire.

Azithromycine : une étude croisée randomisée, ouverte, en cross-over à trois séquences, conduite chez 18 sujets sains, a évalué l'effet d'une dose orale unique de 1 200 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 ont été menées avec des contraceptifs oraux combinés et des doses répétées de fluconazole. Aucun effet particulier sur les taux hormonaux n'a été constaté avec l'administration de 50 mg de fluconazole. Cependant la prise journalière de 200 mg de fluconazole a entraîné une hausse de l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 40 % et 24 % respectivement. Par conséquent, il est peu probable que des doses multiples de fluconazole à ces posologies aient une influence sur l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Avant de débiter le traitement, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Après un traitement à dose unique, une période de sevrage d'une semaine (correspondant à 5 à 6 demi-vies) est recommandée avant une éventuelle grossesse (voir rubrique 5.2). Pour des cycles de traitement plus longs, une contraception peut être envisagée, le cas échéant, chez les femmes en âge de procréer tout au long de la période de traitement et pendant une semaine après l'administration de la dernière dose.

Grossesse

AZITHROMYCINE

1^{er} trimestre :

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser l'azithromycine au cours du premier trimestre de la grossesse. En effet, bien que les données animales chez le rongeur ne mettent en évidence d'effet malformatif, les données cliniques sont insuffisantes.

A partir du second trimestre :

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation de l'azithromycine peut être envisagée à partir du second trimestre de la grossesse si besoin. En effet, bien qu'elles soient limitées, les données cliniques sont rassurantes en cas d'utilisation au-delà du premier trimestre.

SECNIDAZOLE

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Au premier trimestre de grossesse, les données cliniques sont limitées. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le secnidazole pendant le premier trimestre de la grossesse. Au-delà du premier trimestre, compte tenu du recul clinique, l'utilisation du secnidazole est envisageable.

FLUCONAZOLE

Les études observationnelles suggèrent un risque accru d'avortement spontané chez les femmes traitées par fluconazole au cours du premier et/ou du deuxième trimestre par rapport aux femmes non traitées par fluconazole ou traitées par des azolés topiques au cours de la même période.

Les données sur quelques milliers de femmes enceintes traitées avec une dose cumulée ≤ 150 mg de fluconazole, administrée au cours du premier trimestre, n'ont montré aucune augmentation du risque global de malformations chez le fœtus. Au cours d'une vaste étude de cohorte observationnelle, l'exposition au fluconazole par voie orale au cours du premier trimestre a été associée à une légère augmentation du risque de malformations musculo-squelettiques, correspondant à environ 1 cas supplémentaire pour 1 000 femmes traitées avec des doses cumulées ≤ 450 mg par rapport aux femmes traitées avec des azolés topiques et à environ 4 cas supplémentaires pour 1 000 femmes traitées avec des doses cumulées supérieures à 450 mg. Le risque relatif ajusté était de 1,29 (IC à 95 % 1,05 à 1,58) pour 150 mg de fluconazole par voie orale et de 1,98 (IC à 95 % 1,23 à 3,17) pour les doses supérieures à 450 mg de fluconazole.

Les études épidémiologiques disponibles sur les malformations cardiaques associées à l'utilisation du fluconazole pendant la grossesse fournissent des résultats contradictoires. Cependant, une méta-analyse de 5 études observationnelles portant sur plusieurs milliers de femmes enceintes exposées au fluconazole au cours du premier trimestre met en évidence une multiplication du risque de malformations cardiaques comprise entre 1,8 et 2 par rapport à l'absence d'utilisation de fluconazole et/ou d'azolés topiques.

Des cas décrivent un schéma d'anomalies congénitales chez les nourrissons dont les mères ont reçu une dose élevée (400 à 800 mg/jour) de fluconazole au cours de la grossesse pendant 3 mois ou plus, dans le traitement de la coccidioïdomycose. Les anomalies congénitales observées chez ces nourrissons sont notamment la brachycéphalie, la dysplasie auriculaire, les fontanelles antérieures géantes, les fémurs arqués et les synostoses radio-humérales. L'existence d'un lien de causalité entre l'utilisation de fluconazole et ces anomalies congénitales n'est pas certaine.

Le fluconazole administré à des doses standard et les traitements à court terme ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse sauf nécessité absolue.

L'administration de fluconazole à fortes doses et/ou en traitement prolongé doit être réservée, au cours de la grossesse, aux cas mettant potentiellement en jeu le pronostic vital.

Allaitement

AZITHROMYCINE

L'azithromycine est excrétée dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre ou de s'abstenir du traitement avec en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

SECNIDAZOLE

Il n'y a pas de données concernant le passage dans le lait maternel avec le secnidazole. Cependant, le passage dans le lait maternel est documenté avec d'autres dérivés imidazolés, et des cas de candidoses oro-anales et de diarrhées ont été décrits chez des enfants allaités de mère traitée par ces autres imidazolés.

En conséquence, il est préférable d'éviter l'administration de ce médicament pendant l'allaitement ou de suspendre l'allaitement pendant 24 heures en cas de prise unique.

FLUCONAZOLE

Le fluconazole est excrété dans le lait à des concentrations similaires à celles du plasma (voir rubrique 5.2). L'allaitement peut être maintenu après une dose unique de 150 mg de fluconazole. L'allaitement est déconseillé après administration répétée ou de fortes doses de fluconazole. Les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé devront être mesurés en fonction du besoin clinique de FEMYCOZ pour la mère et des possibles effets indésirables pour l'enfant allaité, effets indésirables imputables à FEMYCOZ ou à l'état sous-jacent de la mère.

Fertilité

FLUCONAZOLE

Le fluconazole n'affecte pas la fertilité chez les rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

Il n'y a pas de données suggérant que l'azithromycine pourrait avoir un effet sur l'aptitude des patients à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter des effets indésirables, tels qu'une sensation vertigineuse, somnolence, certains troubles visuels ou auditifs au cours du traitement par azithromycine. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

Il convient d'avertir les patients du risque potentiel de vertiges pendant le traitement avec du secnidazole et de leur recommander de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de survenue de ce type de troubles.

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être prévenus du risque de survenue de crises d'épilepsie ou de vertiges (voir rubrique 4.8) pendant le traitement par du fluconazole et il doit leur être recommandé de ne pas conduire ou d'utiliser des machines si ces symptômes apparaissent.

4.8 Effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché par systèmes organes et fréquence. Les fréquences de groupe sont définies selon la convention suivante : très fréquent (³ 1/10) ; fréquent (³ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (³ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (³ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; et indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

	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)	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Candidose Infection vaginale Pneumonie Infection fongique Infection bactérienne Pharyngite Gastro-entérite Trouble respiratoire Rhinite Candidose buccale			Colite pseudo-membraneuse (voir rubrique 4.4)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie Neutropénie Éosinophilie Anémie	Agranulocytose Thrombocytopénie		Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Angio-œdème Hypersensibilité	Réaction d'hypersensibilité immédiate (fièvre, érythème, urticaire, angio-œdème)	Anaphylaxie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie Diminution de l'appétit.	Hypercholestérolémie Hypertriglycéridémie Hypokaliémie		
Affections psychiatriques			Nervosité Insomnie Somnolence	Agitation		Agressivité Anxiété Délire Hallucination
Affections du système nerveux		Céphalée	Sensation vertigineuse Somnolence Dysgueusie Paresthésie Crises d'épilepsie Étourdissements Altération du goût	Incoordination Ataxie Paresthésies Polynévrites sensitivomotrices Tremblements		Syncope, Convulsion Hypoesthésie Hyperactivité psychomotrice Anosmie Agueusie Parosmie

	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)	Fréquence indéterminée
						Myasthénie (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles visuels			
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Troubles de l'oreille Vertiges			Troubles de l'audition incluant surdité et/ou acouphènes
Affections cardiaques			Palpitations	Torsades de pointes Allongement de l'intervalle QT		Arythmie dont tachycardie ventriculaire
Affections vasculaires			Bouffée de chaleur			Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Épistaxis			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Vomissements Douleur abdominale Nausées Épigastralgies Dysgueusie Glossites Stomatites	Constipation Flatulence Dyspepsie Gastrite Dysphagie Distension abdominale Bouche sèche Éructation Ulcération buccale Ptyalisme			Pancréatite Décoloration de la langue
Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'alanine aminotransférase (voir rubrique 4.4) Augmentation de l'aspartate aminotransférase (voir rubrique 4.4) Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (voir rubrique 4.4)	Cholestase (voir rubrique 4.4) Ictère (voir rubrique 4.4) Augmentation de la bilirubine (voir rubrique 4.4)	Anomalie de la fonction hépatique Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4) Nécrose hépatocellulaire (voir rubrique 4.4) Hépatite (voir rubrique 4.4) Lésion hépatocellulaire (voir rubrique 4.4)		Insuffisance hépatique (ayant rarement entraîné la mort) Hépatite fulminante Nécrose hépatique (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée (voir rubrique 4.4)	Eruption médicamenteuse* (voir rubrique 4.4) Rash Prurit Urticaire Dermatite Sécheresse cutanée Hyperhidrose	Réaction de photo-sensibilité Pustulose exanthématique aiguë généralisée* Syndrome DRESS* (syndrome d'hyper-sensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (voir rubrique 4.4) Syndrome de Stevens-Johnson (voir rubrique 4.4)		Nécrolyse épidermique toxique Érythème multiforme

	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)	Fréquence indéterminée
				Pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4) Dermatite exfoliative Angioedème Œdème de la face Alopécie		
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Ostéoarthrite Myalgie Dorsalgie Cervicalgie			Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie Douleur rénale			Insuffisance rénale aiguë Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein			Métrorragie Trouble testiculaire			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème Asthénie Malaise Fatigue Œdème du visage Douleur thoracique Fièvre Douleur Œdème périphérique			
Investigations		Diminution de la numération lymphocytaire Augmentation de la numération des éosinophiles Diminution de la concentration en bicarbonates dans le sang Basophiles augmentés Monocytes augmentés Neutrophiles augmentés	Augmentation de l'aspartate aminotransférase Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de la bilirubinémie Augmentation de l'urémie Augmentation de la créatininémie Concentration anormale de potassium dans le sang Augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang Augmentation des chlorures Augmentation du glucose Augmentation des plaquettes Diminution de l'hématocrite			

	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)	Fréquence indéterminée
			Augmentation des bicarbonates Taux de sodium anormal			
Lésions et intoxications			Complication post-procédure			

* y compris éruption fixe d'origine médicamenteuse

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le formulaire de déclaration FRILAB disponible sous l'onglet pharmacovigilance du site internet : www.frilab.ch

4.9 Surdosage

Les effets indésirables observés avec des doses plus importantes que les doses recommandées étaient similaires à ceux observés aux doses recommandées pour l'azithromycine.

Conduite à tenir en cas de surdosage : lavage gastrique et traitement symptomatique.

En cas de surdosage, il faut s'attendre à un renforcement des effets indésirables liés à l'administration du secnidazole, en particulier des troubles neurologiques comme rapportés pour d'autres imidazolés.

Le traitement est symptomatique.

Des cas de surdosage avec fluconazole ont été rapportés. Des cas d'hallucinations et de comportement paranoïaque ont été rapportés de façon concomitante. En cas de surdosage, une prise en charge (avec traitement symptomatique et lavage gastrique si nécessaire) peut être adéquate.

Le fluconazole est largement éliminé dans les urines; une diurèse forcée augmenterait probablement le taux d'élimination. Une séance de trois heures d'hémodialyse diminue les taux plasmatiques d'environ 50 %.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, ANTIFONGIQUES ET ANTIPROTOZAIRES, code ATC : J01RA02

AZITHROMYCINE

Antibiotique de la famille des macrolides.

L'azithromycine est la première molécule de la classe des antibiotiques des azalides (famille des macrolides).

L'azithromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50 S du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

Spectre d'activité antibactérienne

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 0,5 mg/L et R > 4 mg/L

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10 %) (valeurs extrêmes)
ESPECES SENSIBLES Aérobies à Gram positif Bacillus cereus Corynebacterium diphtheriae Entérocoques Rhodococcus equi Staphylococcus méti-S Staphylococcus méti-R* Streptococcus B Streptococcus non groupable Streptococcus pneumoniae Streptococcus pyogenes Aérobies à Gram négatif Bordetella pertussis Branhamella catarrhalis Campylobacter Legionella Moraxella	50 – 70 % 70 – 80 % 30 – 40 % 35 – 70 % 16 – 31 %
Anaérobies Actinomyces Bacteroides Eubacterium Mobiluncus Peptostreptococcus Porphyromonas Prevotella Propionibacterium acnes Autres Borrelia burgdorferi Chlamydia Coxiella Leptospire Mycoplasma pneumoniae Treponema pallidum	30 – 60 % 30 – 40 %
ESPECES MODEREMENT SENSIBLES (<i>in vitro</i> de sensibilité intermédiaire) Aérobies à Gram négatif Haemophilus Neisseria gonorrhoeae Anaérobies Clostridium perfringens Autres Ureaplasma urealyticum	
ESPECES RESISTANTES Aérobies à Gram positif Corynebacterium jeikeium Nocardia asteroides Aérobies à Gram négatif Acinetobacter Entérobactéries Pseudomonas Anaérobies Fusobacterium Autres Mycoplasma hominis	

*La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier

Électrophysiologie cardiaque :

L'allongement de l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, menée sur 116 volontaires sains recevant de la chloroquine (1 000 mg) seule ou en association avec de l'azithromycine (500 mg, 1 000 mg et 1 500 mg une fois par jour). L'administration concomitante d'azithromycine a entraîné un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la dose et de la concentration. Lorsque l'on compare les résultats observés entre les volontaires sains recevant de la chloroquine associée à l'azithromycine et ceux recevant de la chloroquine seule, il a été observé que les moyennes maximales (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) de l'intervalle QTcF étaient augmentées respectivement de 5 (10) ms, de 7 (12) ms et de 9 (14) ms avec des doses d'azithromycine de 500 mg, 1 000 mg et 1 500 mg.

Population pédiatrique

Suite à l'évaluation des études menées chez l'enfant, l'utilisation de l'azithromycine n'est pas recommandée pour le traitement du paludisme, que ce soit en monothérapie ou en association avec des médicaments à base de chloroquine ou d'artémisinine, car la non-infériorité aux médicaments antipaludiques recommandés dans le traitement du paludisme non compliqué n'a pas été établie.

SECNIDAZOLE

Le secnidazole est un dérivé synthétique de la famille des nitro-5-imidazolés.

Mécanisme d'action

Le secnidazole possède des propriétés amoebicides et anti-protozoaire.

Sur le plan bactériologique, bien que les espèces habituellement incriminées dans la survenue de la vaginose soient résistantes aux nitro-5-imidazolés, dont le secnidazole, les données disponibles ont montré une activité du secnidazole dans cette affection sans que le mécanisme ne soit élucidé.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des souches résistantes.

Recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) (à partir des recommandations établies par le CA-SFM pour le métronidazole) :

S ≤4 mg/l et R > 4 mg/l

Spectre d'activité antimicrobienne

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à l'anti-infectieux :

Classes
ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES Anaérobies Bacteroides fragilis Bilophila wadsworthia Clostridium spp. y compris Clostridium difficile et Clostridium perfringens Fusobacterium Peptostreptococcus Porphyromonas Prevotella Veillonella
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES (RESISTANCE ACQUISE ≥ 10%) Anaérobies Bifidobacterium (+) Eubacterium
ESPÈCES NATURELLEMENT RÉSISTANTES Aérobies Gardnerella vaginalis Anaérobies Atopobium Actinomyces

Lactobacillus spp.
Mobiluncus
Propionibacterium acnes

(+) La prévalence de la résistance bactérienne est > 50 % en France.

Activité anti-parasitaire

Espèces sensibles

Entamoeba histolytica
Giardia intestinalis
Trichomonas vaginalis

FLUCONAZOLE

Mécanisme d'action

Le fluconazole est un agent antifongique triazolé. Son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation en 14 alpha du lanostérol médiée par le cytochrome P 450, une étape essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de stérols méthylés en 14-alpha est corrélée avec la perte subséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et pourrait être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Il a été montré que le fluconazole est plus sélectif vis-à-vis des enzymes à cytochrome P 450 fongiques que de divers systèmes enzymatiques à cytochrome P 450 chez les mammifères.

Le fluconazole, administré à la posologie de 50 mg par jour pendant 28 jours, n'a montré aucun effet sur les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes ou les concentrations de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le fluconazole à la posologie de 200 mg à 400 mg par jour n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse induite par l'ACTH chez des volontaires sains de sexe masculin.

Les études d'interaction avec l'antipyrine montrent que des doses uniques ou répétées de fluconazole 50 mg n'influencent pas le métabolisme de l'antipyrine.

Sensibilité in vitro

In vitro, le fluconazole montre une activité antifongique vis-à-vis des espèces les plus fréquentes de *Candida* (dont *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* présente une sensibilité réduite au fluconazole tandis que *C. krusei* et *C. auris* sont résistants au fluconazole. Les CMI et la concentration critique épidémiologique (ECOFF) du fluconazole pour *C. guilliermondii* sont plus élevées que pour *C. albicans*.

Le fluconazole exerce également une activité *in vitro* vis-à-vis de *Cryptococcus neoformans* et de *Cryptococcus gattii* ainsi que vis-à-vis des moisissures endémiques *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* et *Paracoccidioides brasiliensis*.

Relation Pharmacocinétique/Pharmacodynamique

Dans les études chez l'animal, une corrélation a été observée entre les valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et l'efficacité sur des mycoses expérimentales dues à *Candida spp.* Dans les études chez l'homme, une relation quasi linéaire 1/1 a été observée 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 favorable dans la candidose buccale et, dans une moindre mesure, dans la candidémie. Ce type de succès clinique est moins probable pour des infections dues à des souches présentant une CMI plus élevée au fluconazole.

Mécanismes de résistance

Les espèces de *Candida* ont développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux antifongiques azolés. Les souches qui ont développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance présentent des CMI élevées au fluconazole, ce qui a une influence négative sur l'efficacité *in vivo* et chez l'homme.

Chez les espèces de *Candida* généralement sensibles, le mécanisme de résistance le plus souvent rencontré implique les enzymes cibles des dérivés azolés, qui sont responsables de la biosynthèse de l'ergostérol. La résistance peut être provoquée par une mutation, une production accrue d'une enzyme, des mécanismes d'efflux de médicaments ou le développement de voies compensatoires.

Des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, présentant souvent une sensibilité intrinsèquement réduite (*C. glabrata*) ou une résistance au fluconazole (par exemple, *C. krusei*, *C. auris*) ont été rapportés. Ces infections peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif. Les mécanismes de résistance n'ont pas été complètement élucidés chez certaines espèces de *Candida* intrinsèquement résistantes (*C. krusei*) ou émergentes (*C. auris*).

Concentrations critiques (selon l'EUCAST)

Sur la base des 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 Testing-Subcommittee

on Antifungal Susceptibility Testing) a établi des concentrations critiques de fluconazole pour les espèces de *Candida* (EUCAST Fluconazole rationale document (2020-version 3) ; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, tableaux des concentrations critiques pour l'interprétation des CMI, version 10.0, valable à partir du 04/02/2020). Ces concentrations critiques ont été réparties en concentrations critiques non liées à une espèce, qui ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et qui sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques, et en concentrations critiques liées à une espèce pour les espèces les plus fréquemment associées aux infections humaines. Ces concentrations critiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Antifongique	Concentrations critiques liées à une espèce (S</R>) en mg/l						Concentrations critiques non liées à une espèceA S</R> en mg/l
	Candida albicans	Candida dubliniensis	Candida glabrata	Candida krusei	Candida parapsilosis	Candida tropicalis	
Fluconazole	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = sensible, R = résistant

A. = Les concentrations critiques non liées à une espèce ont été principalement déterminées sur la base des données PK/PD et elles sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques. Elles sont destinées à être utilisées uniquement pour les organismes qui n'ont pas de concentration critique spécifique.

-- = Tests de sensibilité non recommandés car l'espèce n'est pas une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

*= Toutes les souches de *C. glabrata* se classent dans la catégorie I. Les CMI contre *C. glabrata* doivent être interprétées comme résistantes lorsqu'elles sont supérieures à 16 mg/l. La catégorie Sensible ($\leq 0,001$ mg/l) permet simplement d'éviter une classification erronée des souches « I » en souches « S ». I – Sensible à forte exposition : un micro-organisme est classé dans la catégorie Sensible à forte exposition s'il existe une forte probabilité de succès thérapeutique due au fait que l'exposition à l'agent est augmentée par l'ajustement du schéma posologique ou par sa concentration au site de l'infection.

5.2 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

AZITHROMYCINE

Absorption – distribution

L'azithromycine est rapidement absorbée après administration orale.

L'absorption du comprimé n'est pas influencée par la prise de nourriture.

Le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures.

Les études cinétiques ont mis en évidence des taux tissulaires d'azithromycine très supérieurs aux taux plasmatiques (pouvant atteindre 50 fois la concentration plasmatique maximale) reflétant la forte affinité tissulaire de la molécule. Il en ressort également que l'exposition globale à 1,5 g d'azithromycine administrée sur 3 jours ou sur 5 jours est similaire.

La demi-vie terminale d'élimination plasmatique, fidèle reflet de la demi-vie de déplétion tissulaire, est de 2 à 4 jours.

L'azithromycine est largement distribuée dans l'organisme : après prise unique de 500 mg, les concentrations observées dans les tissus cibles dépassent les CMI₉₀ des germes les plus souvent en cause dans les infections pulmonaires, amygdaliennes ou prostatiques. Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de l'azithromycine sur les bactéries intracellulaires.

Dans les infections expérimentales, en phase active de phagocytose, les quantités d'azithromycine relarguées sont plus importantes que lors de la phase quiescente. Chez l'animal, cela conduit à la présence de fortes concentrations d'azithromycine au site de l'infection.

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Elimination

L'azithromycine est retrouvée principalement sous forme inchangée dans la bile et les urines.

Le foie est la principale voie de biotransformation de l'azithromycine, par N-déméthylation. La voie principale d'élimination est biliaire.

Il existe également une élimination urinaire mineure du produit. Lors d'un traitement d'une durée de 5 jours, le produit a pu être retrouvé dans les urines des 24 heures jusqu'à 3 semaines après la prise.

SECNIDAZOLE

Après administration orale d'une prise unique de 2 g de secnidazole, la concentration sérique maximale est obtenue à $5,3 \pm 1,3$ heures. La demi-vie plasmatique est en moyenne de $17,5 \pm 4,3$ heures. L'élimination, essentiellement urinaire, est lente ; environ 15% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines collectées jusqu'à la 168^{ème} heure après administration.

Dans une étude de Phase I (étude IPR_CONCVAG_10) menée chez des femmes (n=14 évaluable) présentant une vaginose bactérienne, une variabilité importante a été constatée avec, dans certains cas, une chute importante des paramètres pharmacocinétiques entre la 48^{ème} heure et la 72^{ème} heure, les concentrations vaginales de secnidazole ont été de $3,6 \pm 2,8$ mg/L et $1,74 \pm 1,4$ mg/L, respectivement 48 heures et 72 heures après l'administration orale d'une prise unique de 2 g de secnidazole.

Comme pour d'autres dérivés imidazolés, le secnidazole peut traverser le placenta et passer dans le lait maternel.

FLUCONAZOLE

Les formes orales et intraveineuses du fluconazole sont équivalentes du point de vue pharmacocinétique.

Absorption

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et les taux plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) représentent plus de 90 % des taux atteints après l'administration intraveineuse. L'absorption orale n'est pas affectée par la prise alimentaire simultanée. Les concentrations plasmatiques maximales à jeun sont atteintes 30 minutes à 1 heure et demie après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Quatre-vingt-dix pour cent des taux à l'état d'équilibre sont atteints 4-5 jours après l'administration de doses quotidiennes uniques répétées. L'administration d'une dose de charge (au jour 1) égale au double de la dose habituelle permet aux taux plasmatiques d'approcher de 90 % des taux à l'état d'équilibre au jour 2.

Distribution

Le volume de distribution apparent est proche du volume d'eau corporelle totale. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12 %).

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés. Les taux de fluconazole dans la salive et dans l'expectoration sont comparables 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 élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, l'épiderme et le derme et les glandes sudoripares eccrines. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. A la dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours a été de 73 µg/g et, 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g. A 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 seconde dose, elle était encore de 7,1 µg/g.

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois de traitement par 150 mg une fois par semaine a été de 4,05 µg/g dans les ongles sains et de 1,8 µg/g dans les ongles malades ; et le fluconazole était toujours mesurable dans les ongles 6 mois après la fin du traitement.

Biotransformation

Le fluconazole n'est que faiblement métabolisé. Seulement 11 % d'une dose radioactive sont éliminés dans l'urine sous forme de métabolites. Le fluconazole est un inhibiteur modéré des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Le fluconazole est également un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP2C19.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. La principale voie d'élimination est rénale, environ 80 % de la dose administrée étant éliminés dans l'urine sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Aucun métabolite circulant n'a été mis en évidence.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet l'administration de doses uniques pour le traitement de la candidose vaginale, de doses uniques quotidiennes et de doses uniques hebdomadaires dans les autres indications.

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (avec un débit de filtration glomérulaire DFG < 20 ml/min), la demi-vie est passée de 30 à 98 heures. Une réduction de la dose est donc nécessaire. Le fluconazole est éliminé par

hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Après une séance d'hémodialyse de 3 heures, environ 50 % du fluconazole sont éliminés du sang.

Pharmacocinétique durant l'allaitement

Une étude pharmacocinétique chez dix femmes allaitantes, ayant arrêté partiellement ou totalement l'allaitement de leur nourrisson, a évalué les concentrations de fluconazole dans le plasma et dans le lait maternel, pendant 48 heures, après l'administration d'une dose unique de 150 mg de fluconazole. Le fluconazole a été détecté dans le lait maternel à une concentration moyenne d'environ 98 % de celle du plasma de la mère.

La concentration maximale moyenne dans le lait était de 2,61 mg/L, 5,2 heures après administration. L'ingestion quotidienne moyenne, estimée, de fluconazole par le nourrisson lors de l'allaitement (consommation moyenne de lait supposée de 150 ml/kg/j) basée sur la concentration maximale moyenne dans le lait, est de 0,39 mg/kg/j, soit environ 40 % de la dose néonatale recommandée (nourrisson < 2 semaines) ou 13 % de la dose recommandée chez le nourrisson pour une candidose des muqueuses.

Pharmacocinétique chez l'enfant

Les données pharmacocinétiques ont été évaluées chez 113 enfants ayant participé à 5 études ; 2 études à doses uniques, 2 études à doses répétées et 1 étude chez des prématurés. Les données d'une étude n'étaient pas interprétables en raison de modifications de la formulation au cours de l'étude. Des données supplémentaires étaient disponibles, provenant d'une étude en usage compassionnel.

Après l'administration de 2-8 mg/kg de fluconazole à des enfants âgés de 9 mois à 15 ans, une ASC 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 a été comprise entre 15 et 18 heures et le volume de distribution a été d'environ 880 ml/kg après l'administration de doses répétées. Une demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole plus élevée, d'environ 24 heures, a été retrouvée après l'administration d'une dose unique. Cela est comparable à la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg IV à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge a été d'environ 950 ml/kg.

L'expérience du fluconazole chez le nouveau-né se limite à des études pharmacocinétiques chez des prématurés. L'âge moyen au moment de l'administration de la première dose était de 24 heures (extrêmes 9-36 heures) et le poids de naissance moyen était de 0,9 kg (extrêmes 0,75-1,10 kg) pour 12 prématurés d'âge gestationnel moyen d'environ 28 semaines. Sept patients ont terminé l'étude ; 5 perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole au maximum ont été administrées toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (heures) a été de 74 (extrêmes 44-185) au jour 1 et elle a diminué, avec le temps, à 53 (extrêmes 30-131) au jour 7 et à 47 (extrêmes 27-68) au jour 13. L'aire sous la courbe (µg.h/ml) a été de 271 (extrêmes 173-385) au jour 1 et elle a augmenté à 490 (extrêmes 292-734) au jour 7 et diminué à 360 (extrêmes 167-566) au jour 13. Le volume de distribution (ml/kg) a été de 1183 (extrêmes 1 070-1 470) au jour 1 et il a augmenté, avec le temps, à 1184 (extrêmes 510-2 130) au jour 7 et à 1 328 (extrêmes 1 040-1 680) au jour 13.

Pharmacocinétique chez le sujet âgé

Une étude pharmacocinétique a été conduite chez 22 sujets, âgés de 65 ans et plus, traités par une dose orale unique de 50 mg de fluconazole. Dix de ces patients recevaient simultanément des diurétiques. La C_{max} a été de 1,54 µg/ml et elle a été atteinte 1,3 heure après la prise. L'ASC moyenne a été de 76,4 ± 20,3 µg.h/ml et la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 46,2 heures.

Ces valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs correspondantes rapportées chez des volontaires sains jeunes de sexe masculin. La co-administration de diurétiques n'a modifié de manière significative ni l'ASC ni la C_{max}. De plus, les valeurs de la clairance de la créatinine (74 ml/min), du pourcentage de médicament retrouvé dans l'urine sous forme inchangée (0-24 h, 22 %) et de la clairance rénale du fluconazole (0,124 ml/min/kg) ont généralement été plus faibles chez les sujets âgés que chez les volontaires plus jeunes. L'altération de l'élimination du fluconazole chez les sujets âgés semble donc être liée à la réduction de la fonction rénale caractéristique de ce groupe.

5.3 DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE

AZITHROMYCINE

Dans les études de toxicité à doses répétées conduites chez le rat et le chien, une phospholipidose (accumulation de phospholipides intracellulaires) a été observée dans plusieurs tissus (rétine, foie, ganglion de la racine dorsale, vésicule biliaire, reins, plexus choroïde, rate, pancréas). Une phospholipidose a été observée à un degré similaire dans les tissus de rats et de chiens nouveau-nés. Cet effet était réversible après l'arrêt du traitement. La signification de ces résultats chez l'animal et chez l'homme est inconnue.

L'azithromycine ne s'est pas montrée génotoxique dans une batterie d'études appropriées. Les études de toxicité vis-à-vis des fonctions de reproduction n'ont pas mis en évidence d'effet délétère sur le développement embryo-fœtal chez la souris et le rat, et sur le développement post-natal chez le rat.

SECNIDAZOLE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

FLUCONAZOLE

Des effets n'ont été observés lors des études non cliniques qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Cancérogénèse

Le fluconazole n'a pas montré de potentiel cancérogène chez des souris et des rats traités par voie orale pendant 24 mois à des doses de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/jour (environ 2-7 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités par 5 et 10 mg/kg/jour ont présenté une augmentation de l'incidence en adénomes hépatocellulaires.

Mutagenèse

Le fluconazole, avec ou sans activation métabolique, était négatif au test de mutagénicité effectué sur 4 souches de *Salmonella typhimurium* et sur le système lymphatique L5178Y de la souris. Les études cytogénétiques *in vivo* (cellules de moelle osseuse de souris après l'administration orale de fluconazole) et *in vitro* (lymphocytes humains exposés au fluconazole à 1000 µg/ml) n'ont montré aucune preuve de mutation chromosomique.

Toxicité sur la reproduction

Le fluconazole n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles traités par voie orale à des doses quotidiennes de 5, 10 ou 20 mg/kg ou à des doses parentérales 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 anomalies anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassin rénal) et des retards d'ossification ont été observés aux doses de 25 et 50 mg/kg et plus. Aux doses comprises entre 80 mg/kg et 320 mg/kg, il y a eu une augmentation de la mortalité embryonnaire chez les rats et des anomalies fœtales à type de côtes déformées, fente palatine et ossification crânio-faciale anormale.

Le début de la parturition a été légèrement retardé à 20 mg/kg par voie orale et une dystocie ainsi qu'un prolongement de la parturition ont été observés chez quelques mères à 20 mg/kg et 40 mg/kg par voie intraveineuse. Les troubles de la parturition se sont traduits par une légère augmentation du nombre de petits mort-nés et une diminution de la survie des nouveau-nés à ces doses. Ces effets sur la parturition sont cohérents avec la propriété, spécifique de l'espèce, de diminuer le taux d'œstrogènes en cas de fortes doses de fluconazole. Ces effets hormonaux n'ont pas été observés chez les femmes traitées par le fluconazole (voir rubrique 5.1).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Azithromycine

Dichloromethane, alcool isopropylique, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, lauryl sulfate de sodium, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, hypromellose, talc, dioxyde de titane, laque tartrazine

Secnidazole

Chlorure de méthylène, lactose monohydrate, alcool isopropylique, glycolate d'amidon sodique, amidon de maïs, croscarmellose sodique, HPMCE 5, stéarate de magnésium, talc purifié povidone, dioxyde de titane, laque ponceau 4R, PEG 6000

Fluconazole

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, lauryl sulfate de sodium, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C et à l'abri de la lumière

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte d'une plaquette contenant 2 comprimés de Secnidazole, 1 comprimé de Fluconazole et 1 comprimé de Azithromycine pour une dose en prise unique (soit 4 comprimés au total).

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7 TITULAIRE ET EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

FRILAB SA

17 RUE DES PIERRES DU NITON
1207 GENÈVE - SUISSE

8 FABRICANT

GLOBELA PHARMA PVT. LTD.

357-358, G.I.D.C,
SACHIN, SURAT – 394 230,
GUJARAT, INDIA

9 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juin 2025

10 DOSIMETRIE

Sans objet.

11 INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.