

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLUCAZOL poudre pour suspension buvable 50 mg/5 ml

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacon de 24 g : Chaque mesure de 5 ml contient 50 mg de fluconazole.
Chaque mesure de 5 ml contient 1,9 g de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable. Poudre granulée procurant une suspension orangée après reconstitution avec de l'eau.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

FLUCAZOL est indiqué dans les infections fongiques suivantes (voir rubrique 5.1).

FLUCAZOL est indiqué chez l'adulte dans le traitement de:

- La méningite à cryptocoques (voir rubrique 4.4).
- La coccidioïdomycose (voir rubrique 4.4).
- Les candidoses invasives.
- Les candidoses des muqueuses, y compris les candidoses oropharyngées, œsophagiennes, la candidurie et les candidoses cutané-muqueuses chroniques.
- Les candidoses buccales atrophiques chroniques (douleurs résultant du port d'une prothèse dentaire) lorsque l'hygiène dentaire ou un traitement local sont insuffisants.
- Les candidoses vaginales, aiguës ou récidivantes; lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- La balanite candidosique lorsqu'un traitement local n'est pas approprié.
- Les dermatomycoses, y compris *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* et les infections dermiques à *Candida* lorsqu'un traitement systémique est indiqué.
- *Tinea unguium* (onychomycose) lorsque les autres agents ne sont pas appropriés.

FLUCAZOL est indiqué chez l'adulte dans la prophylaxie de:

- Récidive de la méningite à cryptocoques chez les patients présentant un risque élevé de rechute.
- Récidive de la candidose oropharyngée ou œsophagienne chez les patients infectés par le VIH et qui présentent un risque élevé de rechute.
- Afin de réduire l'incidence des récurrences de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an).
- Prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients avec une neutropénie prolongée (comme les patients atteints de tumeurs hématologiques malignes traités par chimiothérapie ou les patients recevant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques) (voir rubrique 5.1).

FLUCAZOL est indiqué chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents, âgés de 0 à 17 ans:

- FLUCAZOL est utilisé pour le traitement des candidoses des muqueuses (oropharyngées, oesophagiennes), des candidoses invasives, des méningites à cryptocoques et pour la prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients immunodéprimés. FLUCAZOL peut être utilisé comme traitement d'entretien pour prévenir les récurrences de la méningite à cryptocoques chez les enfants présentant un risque élevé de rechute (voir rubrique 4.4).
- Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose devra être basée sur la nature et la sévérité de l'infection fongique. Le traitement des infections nécessitant des administrations répétées doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les analyses de laboratoire indiquent que l'infection fongique active a régressé. Une période inadéquate de traitement peut entraîner la récurrence de l'infection active.

Adultes

- **Cryptococcose**
 - **Traitement des méningites à cryptocoques**

Dose de charge 400 mg le premier jour; dose suivante : 200 mg à 400 mg par jour.

Dans les infections menaçant le pronostic vital, la dose quotidienne peut être augmentée à 800 mg.

Durée du traitement: habituellement au moins 6 à 8 semaines.

- **Traitement d'entretien pour prévenir une rechute de méningite à cryptocoques chez les patients avec un risque élevé de rechute**

200 mg par jour.

Durée du traitement: durée indéterminée à une dose quotidienne de 200 mg.

- **Coccidioidomycose**

200 mg à 400 mg.

Durée du traitement: 11 mois jusqu'à 24 mois ou plus, en fonction du patient. Une dose de 800 mg par jour peut être envisagée pour certaines infections et notamment en cas d'atteinte méningée.

- **Candidose invasive**

Dose de charge : 800 mg le premier jour ; dose suivante : 400 mg par jour.

Durée du traitement: en règle générale, la durée recommandée du traitement de la candidémie est de 2 semaines après le premier résultat d'hémoculture négatif et après la résolution des signes et symptômes attribuables à la candidémie.

- **Traitement de la candidose des muqueuses**

- **Candidose oropharyngée**

Dose de charge : 200 mg à 400 mg le premier jour ; dose suivante: 100 mg à 200 mg par jour.
Durée du traitement: 7 à 21 jours (jusqu'à la rémission de la candidose oropharyngée). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.

- **Candidose œsophagienne**

Dose de charge : 200 mg à 400 mg le premier jour ; dose suivante: 100 mg à 200 mg par jour.
Durée du traitement: 14 à 30 jours (jusqu'à la rémission de la candidose œsophagienne). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.

- **Candidurie**

200 mg à 400 mg par jour.

Durée du traitement: 7 à 21 jours. Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.

- **Candidose atrophique chronique**

50 mg par jour.

Durée du traitement: 14 jours.

- **Candidose cutanéomuqueuse chronique**

50 mg to 100 mg par jour.

Durée du traitement: jusqu'à 28 jours. Périodes plus longues en fonction de la sévérité de l'infection et de l'immunosuppression sous-jacente et de l'infection.

- **Prévention de rechute d'une candidose des muqueuses chez les patients infectés par le VIH présentant un haut risque de récurrence**

- **Candidose oropharyngée**

100 mg à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine.

Durée du traitement: période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.

- **Candidose œsophagienne**

100 mg à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine.

Durée du traitement: période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.

- **Candidose génitale**

- **Candidose vaginale aiguë**

- **Balanite candidosique**

150 mg, dose unique.

- **Traitement et prévention des candidoses vaginales récurrentes (4 épisodes par an ou plus).**

150 mg tous les 3 jours à raison de 3 doses au total (J1, J4 et J7), suivis d'une dose d'entretien de 150 mg une fois par semaine.

Dose d'entretien : 6 mois

- **Dermatomycose**

- *tinea pedis*,
- *tinea corporis*,
- *tinea cruris*,
- infections à *Candida*

150 mg une fois par semaine ou 50 mg une fois par jour.

Durée du traitement: 2 à 4 semaines, *tinea pedis* peut nécessiter un traitement allant jusqu'à 6 semaines.

- *tinea versicolor*

300 mg à 400 mg une fois par semaine.

Durée du traitement: 1 à 3 semaines.

Ou 50 mg une fois par jour.

Durée du traitement: 2 à 4 semaines.

- *tinea unguium* (onychomycose)

150 mg une fois par semaine.

Durée du traitement: le traitement doit être poursuivi jusqu'au remplacement de l'ongle infecté (repousse d'un ongle non infecté). La repousse des ongles des doigts et des ongles des orteils nécessite normalement respectivement 3 à 6 mois et 6 à 12 mois. Les taux de croissance peuvent toutefois varier de manière importante entre individus et en fonction de l'âge. Après le succès de ce traitement de longue durée de ces infections chroniques, les ongles peuvent parfois rester déformés.

- **Prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients atteints de neutropénie prolongée**

200 mg à 400 mg.

Durée du traitement: le traitement doit débuter plusieurs jours avant le début de la neutropénie induite et se poursuivre 7 jours après la résolution de la neutropénie (taux de neutrophiles supérieur à 1000 cellules par mm³).

Populations particulières

Sujets âgés

La posologie doit être ajustée sur la base de la fonction rénale (voir « *Insuffisance rénale* »).

Insuffisance rénale

Le fluconazole est principalement excrété dans les urines sous forme de substance active inchangée. Lors du traitement à dose unique, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Chez les patients (y compris les enfants) présentant une altération de la fonction rénale qui recevront des doses répétées de fluconazole, une dose initiale de 50 mg à 400 mg doit être administrée, en fonction de la posologie normale recommandée dans l'indication concernée. Après cette dose de charge initiale, la dose quotidienne (selon l'indication) doit être ajustée selon le tableau suivant:

Clairance de la créatinine (ml/min)	Pourcentage de la dose recommandée
> 50	100%
≤ 50 (pas de dialyse)	50%
Dialyse régulière	100% après chaque dialyse

Les patients en dialyse régulière doivent recevoir 100 % de la dose recommandée après chaque dialyse; les jours de non-dialyse, les patients doivent recevoir une dose réduite en fonction de leur clairance de la créatinine.

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

Une posologie maximale de 400 mg par jour ne doit pas être dépassée dans la population pédiatrique.

Comme dans les infections similaires chez l'adulte, la durée du traitement est basée sur la réponse clinique et mycologique. FLUCAZOL est administré en une prise unique quotidienne.

Chez les patients pédiatriques qui présentent une altération de la fonction rénale, voir la posologie à la rubrique “*Insuffisance rénale*”. La pharmacocinétique du fluconazole n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (pour les « nouveau-nés à terme » qui présentent souvent une immaturité rénale primaire, veuillez voir ci-dessous).

Nourrissons, jeunes enfants et enfants (âgés de 28 jours à 11 ans):

Indication	Posologie	Recommandations
- Candidose des muqueuses	Dose initiale : 6 mg/kg Dose suivante : 3 mg/kg par jour	La dose initiale peut être utilisée le premier jour afin d'atteindre plus rapidement les taux à l'état d'équilibre
- Candidose invasive - Méningite à cryptocoques	Dose : 6 à 12 mg/kg par jour	En fonction de la sévérité de la maladie
- Traitement d'entretien pour prévenir les rechutes de la méningite à cryptocoques chez les enfants présentant un risque élevé de rechute	Dose : 6 mg/kg par jour	En fonction de la sévérité de la maladie
- Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients immunodéprimés	Dose : 3 à 12 mg/kg par jour	En fonction de l'importance et de la durée de la neutropénie induite (voir posologie chez l'adulte)

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans):

Le prescripteur déterminera la posologie la plus appropriée (adultes ou enfants) en fonction du poids et du développement pubère de l'adolescent. Les données cliniques indiquent que les enfants ont une clairance du fluconazole plus élevée que celle observée chez les adultes. Une dose de 100, 200 et 400 mg chez l'adulte correspond à une dose de 3, 6 et 12 mg/kg chez l'enfant pour obtenir une exposition systémique comparable.

La sécurité et l'efficacité dans l'indication candidose génitale dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Les données de sécurité actuelles disponibles pour d'autres indications pédiatriques sont décrites à la rubrique 4.8. Si le traitement est impératif pour la candidose

génitale chez les adolescents (12 à 17 ans), la posologie doit être la même que celle chez les adultes.

Nouveau-nés à terme (âgés de 0 à 27 jours):

Les nouveau-nés éliminent lentement le fluconazole. On dispose de peu de données pharmacocinétiques à l'appui de cette posologie chez les nouveau-nés à terme (voir rubrique 5.2).

<u>Groupe d'âge</u>	<u>Posologie</u>	<u>Recommandations</u>
Nouveau-né à terme (0 à 14 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, jeunes enfants et enfants doit être administrée toutes les 72 heures	Une posologie maximale de 12 mg/kg toutes les 72 heures ne doit pas être dépassée
Nouveau-né à terme (15 à 27 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, jeunes enfants et enfants doit être administrée toutes les 48 heures	Une posologie maximale de 12 mg/kg toutes les 48 heures ne doit pas être dépassée

Mode d'administration

FLUCAZOL doit être administré par voie orale.

La forme suspension est adaptée à l'adulte et aux jeunes enfants.

La suspension doit être préparée avant administration.

Flacon : ajouter de l'eau potable dans le flacon jusqu'à la marque pour reconstituer la suspension, puis agiter énergiquement.

Avant chaque utilisation, il est nécessaire d'agiter le flacon.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés azolés, ou à des excipients (voir rubrique 6.1).

L'association à la terfénaire est contre-indiquée chez les patients traités par FLUCAZOL à doses répétées supérieures ou égales à 400 mg par jour sur la base des résultats d'une étude d'interaction à doses répétées. L'association 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 spéciales et précautions d'emploi

Tinea capitis

Le fluconazole a été étudié pour le traitement de *tinea capitis* chez l'enfant. Il a montré ne pas être supérieur à la griséofulvine avec un taux de succès global inférieur à 20%. Par conséquent, FLUCAZOL ne doit pas être utilisé pour traiter la teigne du cuir chevelu (*tinea capitis*).

Cryptococcose

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement de la cryptococcose sur d'autres sites (par exemple la cryptococcose respiratoire et cutanée) sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques.

Mycoses endémiques profondes

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement d'autres formes de mycoses endémiques comme la paracoccidioïdomycose, la sporotrichose et l'histoplasmosse lymphocutanée sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques spécifiques.

Système rénal

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

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 est décrite dans la rubrique 4.5 Effet du fluconazole sur d'autres médicaments.

Système hépatobiliaire

FLUCAZOL doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

FLUCAZOL 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.

Système cardiovasculaire

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 via l'inhibition du courant potassique rectifiant (I_{Kr}). L'allongement de l'intervalle QT provoqué par d'autres médicaments (par exemple l'amiodarone) peut être amplifié par l'inhibition du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Pendant la surveillance post-commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été observés chez des patients traités par le fluconazole. Ces rapports incluent des patients gravement malades avec des facteurs de risque confondants multiples, comme la cardiopathie structurale, des anomalies électrolytiques et des associations médicamenteuses susceptibles d'y contribuer. Les patients souffrant d'hypokaliémie et d'insuffisance cardiaque avancée présentent un risque accru d'arythmies ventriculaires et de torsades de pointes potentiellement fatales.

FLUCAZOL doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions proarythmiques potentielles.

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

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 d'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, ont été rapportés pendant le traitement avec le fluconazole. 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, tout traitement avec ce médicament 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 se développent.

Hypersensibilité

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

Cytochrome P450

Le fluconazole est un inhibiteur puissant du CYP2C9 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur du CYP2C19. Les patients traités simultanément par FLUCAZOL 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).

Excipients

FLUCAZOL poudre pour suspension buvable contient du saccharose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares).

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

Associations contre-indiquées

Cisapride: Des événements cardiaques ont été rapportés, notamment des torsades de pointes, 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).

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). Lors d'association de la terfénadine et du fluconazole inférieure à 400 mg par jour, le patient devra être étroitement surveillé.

Astémizole: L'administration concomitante de fluconazole avec l'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 pointes. 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 pointes. La coadministration 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 pointes. La coadministration 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 pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. La co-administration de fluconazole et d'érythromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées:

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 pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. Cette co-administration doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Association qui doit être utilisée avec précaution

Amiodarone : L'administration concomitante de fluconazole et d'amiodarone peut majorer un allongement de l'intervalle QT. La prudence est de rigueur si l'administration concomitante de fluconazole et d'amiodarone est nécessaire, en particulier avec une dose élevée de fluconazole (800 mg).

Associations nécessitant des précautions d'emploi ou des ajustements posologiques :

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 la demi-vie de 20 % 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 cimétidine, 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 co-administration 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 puissant inhibiteur de l'isoenzyme 2C9 du CYP450 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur 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 ou 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).

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 *A. 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 augmentations 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 prolongé 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 de façon concomitante au fluconazole. Un ajustement de la posologie de la warfarine peut être nécessaire.

Benzodiazépines (à courte durée d'action). e.a. 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.

Inhibiteurs 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 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. Si un traitement concomitant est nécessaire, les symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et les concentrations de créatinine kinase doivent être surveillés. Le traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu si les concentrations de créatinine kinase augmentent significativement ou en cas de diagnostic ou de suspicion de myopathie/rhabdomyolyse.

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 est recommandé.

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'uvéïtes ont été observés chez des patients traités par cette association. En cas de traitement d'association, il convient de prendre en considération les symptômes d'une toxicité due à la rifabutine.

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 hypoglycémiantes: Le fluconazole a prolongé la demi-vie sérique des sulfamides hypoglycémiantes oraux administrés simultanément (ex. chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Une surveillance étroite de la glycémie et une réduction appropriée de la posologie des sulfamides hypoglycémiantes sont recommandées en cas de traitement concomitant.

Théophylline: Dans une étude d'interaction contrôlée versus placebo, l'administration de fluconazole 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 développement de signes de toxicité.

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 et CYP3A4): L'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures le 1^e jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1^e 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 ASC_t du voriconazole en moyenne de respectivement 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) et 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). La réduction de 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 envisagée.

Azithromycine: Une étude croisée randomisée, ouverte, à trois modalités, 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 exercent une influence sur l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

Ivacaftor : L'administration concomitante d'ivacaftor, un potentialisateur de la protéine CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), a multiplié par 3 l'exposition à

l'ivacaftor et par 1,9 l'exposition à l'hydroxyméthyl-ivacaftor (M1). Une réduction de la dose d'ivacaftor à 150 mg une fois par jour est recommandée chez les patients prenant concomitamment des inhibiteurs modérés du CYP3A4, tels que le fluconazole et l'érythromycine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une étude observationnelle suggère une augmentation des avortements spontanés chez les femmes traitées au fluconazole durant le premier trimestre.

De multiples anomalies congénitales ont été rapportées (incluant bradycéphalie, dysplasie auriculaire, fontanelles antérieures géantes, fémurs arqués et synostoses radio-humérales) chez les nourrissons dont les mères ont été traitées contre la coccidioïdomycose pendant une durée égale ou supérieure à trois mois à de fortes doses (400-800 mg par jour) de fluconazole. Le lien entre le fluconazole et ces effets n'est pas clair.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le traitement court par des doses standard de fluconazole ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

L'utilisation prolongée et/ou à fortes doses de fluconazole ne devra pas être conduite pendant la grossesse sauf en cas d'infections potentiellement fatales.

Allaitement

Le fluconazole est excrété dans le lait à des concentrations inférieures à celles du plasma. L'allaitement peut être maintenu après l'administration d'une dose unique standard inférieure ou égale à 200 mg de fluconazole. L'allaitement est déconseillé après administration répétée ou de fortes doses de fluconazole.

Fertilité

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

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

4.8 Effets indésirables

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

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par fluconazole avec les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$), très rare ($< 1/10,000$), inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : anémie.

Rare : agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie.

Affections du système immunitaire

Rare : anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : diminution de l'appétit.

Rare : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : somnolence, insomnie.

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées.

Peu fréquent : crise d'épilepsie, paresthésie, étourdissements, altération du goût.

Rare : tremblements.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges.

Affections cardiaques

Rare : Torsade de pointes (voir rubrique 4.4), allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées.

Peu fréquent : constipation, dyspepsie, flatulence, bouche sèche.

Affections hépatobiliaires

Fréquent : 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).

Peu fréquent : cholestase (voir rubrique 4.4), ictère (voir rubrique 4.4), augmentation de la bilirubine (voir rubrique 4.4).

Rare : insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), nécrose hépatocellulaire (voir rubrique 4.4), hépatite (voir rubrique 4.4), lésion hépatocellulaire (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : rash (voir rubrique 4.4).

Peu fréquent : éruption médicamenteuse* (voir rubrique 4.4), urticaire (voir rubrique 4.4), prurit, hypersudation.

Rare : syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), (voir rubrique 4.4), syndrome de Stevens-Johnson (voir rubrique 4.4), pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4), dermatite exfoliative, angioedème, œdème de la face, alopecie.
Fréquence indéterminée : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : myalgie.

Troubles généraux et anomalie au site d'administration

Peu fréquent : fatigue, malaise, asthénie, fièvre.

*y compris éruption fixe d'origine médicamenteuse

Population pédiatrique

La nature et l'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques observés pendant les essais cliniques pédiatriques, excluant l'indication dans la candidose génitale, sont comparables à celles observées chez l'adulte.

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 système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage avec le fluconazole ont été rapportés et associés à des hallucinations et à un comportement paranoïaque.

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

Classification ATC

Classe pharmacothérapeutique: Antimycosiques à usage systémique, dérivé triazolé, code ATC: J02AC01.

Mode 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 de la plupart des espèces les plus fréquentes de *Candida* (dont *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* présente un large spectre de sensibilité tandis que *C. krusei* est résistant au fluconazole.

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/Pharmacodynamie (PK/PD)

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.

Mécanisme(s) 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.

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

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 rational document (2007)-version 2). 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>)					Concentrations critiques non liées à une espèce ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = 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.

IE = Preuves insuffisantes que l'espèce en question est une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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. 90% 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. Seuls 11% d'une dose radioactive sont éliminés dans l'urine sous forme de métabolites. Le fluconazole est un inhibiteur sélectif des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Le fluconazole est également un inhibiteur 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 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 1070-1470) au jour 1 et il a augmenté, avec le temps, à 1184 (extrêmes 510-2130) au jour 7 et à 1328 (extrêmes 1040-1680) 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 $76,4 \pm 20,3$ 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 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés dans des études non-cliniques qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Cancérogenèse

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, s'est révélé négatif aux tests de mutagenicité dans 4 souches de *Salmonella typhimurium* et dans des cellules de lymphome de souris L5178Y. Les études cytogéniques *in vivo* (cellules de moelle osseuse murine, après administration orale de fluconazole) et *in vitro* (lymphocytes humains exposés au fluconazole à 1000 µg/mL) n'ont montré aucune preuve de mutations chromosomiques.

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

Gomme xanthane, benzoate de sodium (E211), silice colloïdale anhydre, citrate de sodium, acide citrique, arôme d'orange, colorant jaune orangé supra (E110), saccharose.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 1 flacon de 24 g : PET de 60 ml sous boîte cartonnée.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Flacon :

Instructions pour la reconstitution

1. Tapoter le flacon pour libérer la poudre.
2. Ajouter une petite quantité d'eau plate et agiter énergiquement. Ajouter de l'eau jusqu'au niveau marqué sur le flacon.
3. Bien agiter pendant 1 à 2 minutes pour obtenir une suspension homogène.
4. Inscrire la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 14 jours).

Mode d'emploi

Bien agiter le flacon fermé avec la suspension reconstituée avant chaque utilisation.

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

7. DISPENSATION

Vente sans ordonnance

Vente sur ordonnance

Liste I

8. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Exphar s.a.

Zoning Industriel Nivelles Sud, Zone 2

Avenue Thomas Edison 105

1402 Thines - BELGIQUE

Phone +32 (0)67 68 84 05
Fax +32 (0)67 68 84 19

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,
E-1105, Industrial Area, Phase-III,
Bhiwadi, District Alwar (Raj.) - INDE
Phone +91.11.259.207.48
Fax +91.11.259.207.47

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Septembre 2018