



**Diflucan 150 mg gélules**  
Boîte de 1  
Fluconazole

**Date** : Février 2023. **Version** n°04

**Marché de référence** : Italie

Afrique de l'Ouest

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Diflucan 150 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 150 mg de fluconazole

Excipient à effet notoire : chaque gélule contient aussi 149,12 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

La gélule en gélatine de 150 mg possède un corps turquoise et une tête turquoise où sont imprimées les mentions « Pfizer » et « FLU-150 » à l'encre noire. La taille de la gélule est n° 1.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement des candidoses vaginales et périnéales, aiguës et récidivantes
- Traitement des balanites candidosiques

Traitement des dermoépidermomycoses incluant les *tinea pedis* (intertrigo interorteils), les *tinea corporis* (herpès circiné), les *tinea cruris* (intertrigo) et les candidoses cutanées.

- Traitement des onychomycoses (*tinea unguium*)

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

*Adulte :*

1. Pour le traitement de candidémies, de candidoses disséminées ou d'autres candidoses invasives, la posologie habituelle est de 400 mg le premier jour et de 200 mg par jour les jours suivants. Si nécessaire, en fonction de la réponse clinique, la posologie peut être augmentée à 400 mg par jour. La durée du traitement sera fonction de l'évolution clinique.

2. Pour le traitement de la candidose vaginale, la posologie est de 150 mg, soit 1 gélule à 150 mg, à administrer une seule fois.

3. Dans la prévention de la candidose, la posologie recommandée est de 50 à 400 mg de fluconazole une fois par jour, en fonction de l'importance du risque d'apparition d'une mycose. Chez les patients à haut risque d'infection systémique, par exemple lorsqu'une neutropénie sévère ou prolongée est à craindre, la dose préconisée est de 400 mg une fois par jour. On commencera l'administration du fluconazole plusieurs jours avant le moment où l'on prévoit l'installation de la neutropénie; elle sera poursuivie pendant sept jours après que la numération des neutrophiles aura dépassé 1000/mm<sup>3</sup>.

4. Pour les dermatomycoses, dont l'épidermophytie plantaire (*tinea pedis*), les trichophyties des parties découvertes du corps (*tinea corporis*), l'eczéma marginé (*tinea cruris*) et les

infections à *Candida*, la posologie recommandée est de 150 mg une fois par semaine. La durée du traitement va normalement de 2 à 4 semaines; l'épidermophytie plantaire (tinea pedis) peut cependant nécessiter un traitement allant jusqu'à 6 semaines. Pour le pityriasis versicolor, la posologie recommandée est de 50 mg une fois par jour pendant 2 à 4 semaines.

Pour les onychomycoses (tinea unguium), la dose recommandée est de 150 mg une fois par semaine. Le traitement devra se poursuivre jusqu'au remplacement des ongles infectés grâce à la croissance d'ongles sains. La pousse des ongles prend normalement environ 3 à 6 mois et 6 à 12 mois respectivement pour les doigts des mains et des pieds. La vitesse de la pousse peut toutefois varier considérablement d'une personne à l'autre et selon l'âge des sujets. Après un traitement à long terme des infections chroniques couronné de succès, il arrive que les ongles gardent dans leur aspect des traces de la maladie.

#### *Sujet âgé :*

En l'absence d'insuffisance rénale, on s'en tiendra à la posologie préconisée; dans le cas contraire, soit pour une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, on procédera à un ajustement posologique comme décrit ci-dessous.

#### *Insuffisant rénal :*

L'excrétion du fluconazole se fait principalement sous forme inchangée dans l'urine. La posologie en administration unique ne requiert aucun ajustement.

Chez l'insuffisant rénal (y compris les enfants) recevant des administrations répétées de fluconazole, on commencera par une dose d'attaque de 50 à 400 mg. Ensuite, la posologie quotidienne (selon l'indication) se basera sur le tableau suivant:

Clairance de la créatinine	Dose recommandée (pourcentage de la dose usuelle ou intervalle de temps entre chaque dose habituelle)
> 50 ml/min	100 % ou 24 h
11 à 50 ml/min	50 % ou 48 h
Patient sous dialyse	une administration après chaque séance de dialyse

Chez les enfants insuffisants rénaux, une dose de charge de 3 mg/kg sera administrée. Puis la posologie d'entretien sera adaptée, comme chez l'adulte.

#### Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées entières, au cours ou en dehors des repas.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés azolés apparentés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'administration concomitante de terfénadine est contre-indiquée chez les patients traités par Diflucan à doses répétées supérieures ou égales à 400 mg/jour sur la base des résultats

d'une étude d'interaction à doses répétées. L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et métabolisés par le cytochrome 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 été démontré qu'il n'est pas supérieur à la griséofulvine, avec un taux de succès global inférieur à 20 %. Par conséquent, Diflucan ne doit pas être utilisé pour traiter *tinea capitis*.

##### Cryptococcose

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement de la cryptococcose touchant d'autres sites (p. ex. la cryptococcose respiratoire ou cutanée) sont limitées et aucune recommandation posologique n'est donc possible.

##### Mycoses endémiques profondes

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement des mycoses endémiques profondes comme la paracoccidioïdomycose, la sporotrichose lymphocutanée et l'histoplasmosse sont limitées et aucune recommandation posologique n'est donc possible.

##### Système rénal

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

##### Insuffisance surrénale

Il est connu que le kétoconazole provoque une insuffisance surrénale pouvant également être observée, bien que rarement, avec le fluconazole.

Pour l'insuffisance surrénale liée au traitement concomitant par prednisone, voir « **Effets du fluconazole sur d'autres médicaments** » à la rubrique 4.5.

##### Système hépatobiliaire

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

Diflucan a été associé à de rares cas de toxicité hépatique grave et parfois mortelle, principalement chez des patients présentant des maladies sous-jacentes graves. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation avec la dose quotidienne, la durée du traitement, le sexe ou l'âge des patients n'a pu être mise en évidence. L'hépatotoxicité du fluconazole s'est généralement avérée réversible à l'arrêt du traitement.

Une surveillance étroite visant à détecter une atteinte hépatique plus grave est nécessaire chez les patients qui présentent des anomalies de la fonction hépatique pendant le traitement par le fluconazole.

Les patients doivent être informés des symptômes suggérant des effets hépatiques graves (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et ictère). Le cas échéant, le traitement par le fluconazole doit être immédiatement interrompu et les patients doivent consulter un médecin.

##### Système cardiovasculaire

Certains dérivés azolés, y compris le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Le fluconazole entraîne l'allongement de l'intervalle QT en inhibant le flux de potassium dans les canaux rectifiants ( $I_{Kr}$ ). L'allongement de l'intervalle QT provoqué par d'autres médicaments (comme 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 prenant Diflucan. Ces cas incluent des patients gravement malades avec des facteurs de risque confondants multiples, comme une cardiopathie structurale, des anomalies électrolytiques et des médicaments concomitants, qui auraient pu contribuer aux anomalies du rythme. Les patients atteints d'hypokaliémie et d'insuffisance cardiaque avancée présentent un risque accru de développer une arythmie ventriculaire et des torsades de pointes potentiellement fatales.

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant des troubles pro-arythmiques potentiels.

L'association avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT et métabolisés par le cytochrome 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 de fluconazole et d'halofantrine est par conséquent contre-indiquée (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 par le fluconazole. Des cas de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés. Les patients atteints du SIDA sont plus à risque de développer des réactions cutanées sévères à de nombreux médicaments. Si une éruption cutanée attribuable au fluconazole se développe chez un patient traité par le fluconazole pour une infection fongique superficielle, ce traitement doit être arrêté. Les patients ayant des infections fongiques invasives ou systémiques qui développent une éruption cutanée doivent être étroitement surveillés et le traitement par le fluconazole doit être arrêté si des lésions bulleuses ou un érythème multiforme se manifestent.

#### Hypersensibilité

Une réaction anaphylactique a été rapportée dans de rares cas (voir rubrique 4.3).

#### Cytochrome P450

Le fluconazole est un inhibiteur modéré du cytochrome CYP2C9 et du cytochrome CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur puissant du cytochrome CYP2C19. Les patients traités simultanément par Diflucan et d'autres médicaments qui ont une marge thérapeutique étroite et sont métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 doivent être surveillés (voir rubrique 4.5).

#### Terfénadine

L'administration concomitante de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg/jour et de terfénadine doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

#### Candidoses

Des études ont montré une prévalence accrue des infections par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, qui sont souvent intrinsèquement résistantes (par exemple *C. krusei* et *C. auris*) ou présentent une sensibilité réduite au fluconazole (*C. glabrata*). Ces infections peuvent nécessiter une thérapie antifongique alternative suite à l'échec du traitement. Par conséquent, il est recommandé aux prescripteurs de tenir compte de la prévalence de la résistance au fluconazole dans différentes espèces de *Candida*.

#### Excipients

Les gélules contiennent du lactose monohydraté. Ce médicament est contre-indiqué chez 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).

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

#### 4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction

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

Cisapride : Des événements cardiaques ont été rapportés, notamment des torsades de pointes, chez des patients recevant simultanément du fluconazole et du cisapride. Une étude contrôlée a indiqué que l'administration concomitante de 200 mg de fluconazole une fois par jour et de 20 mg de cisapride quatre fois par jour entraînait une augmentation significative du taux plasmatique 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 : Des études d'interaction ont été conduites en raison de l'apparition de graves dysrythmies cardiaques dues à un allongement de l'intervalle QTc chez des patients traités à la fois par d'autres antifongiques azolés et la terfénadine. Une étude examinant une dose quotidienne de 200 mg de fluconazole n'a pas mis en évidence d'allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude portant sur des doses quotidiennes de 400 mg et 800 mg de fluconazole a démontré que l'administration de doses supérieures ou égales à 400 mg/jour de fluconazole augmente de façon significative la concentration plasmatique de la terfénadine si les deux médicaments sont pris de manière concomitante. L'administration concomitante de fluconazole à des doses supérieures ou égales à 400 mg/jour et de terfénadine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg/jour et de terfénadine doit être étroitement surveillée.

Astémizole : L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole peut diminuer la clairance de l'astémizole. L'augmentation de la concentration plasmatique de l'astémizole qui en résulte peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et, dans de rares cas, des torsades de pointes. L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole est contre-indiquée (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 de la concentration plasmatique qui en résulte peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et, dans de rares cas, des torsades de pointes. L'administration concomitante de fluconazole et 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 de l'intervalle QT et, dans de rares cas, à des torsades de pointes. L'administration concomitante de fluconazole et de quinidine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Érythromycine : L'utilisation concomitante de fluconazole et d'érythromycine pourrait majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. L'administration concomitante de fluconazole et d'érythromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

##### L'utilisation concomitante des médicaments suivants est déconseillée :

Halofantrine : Le fluconazole peut augmenter la concentration plasmatique de l'halofantrine en raison d'un effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine pourrait majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. Cette association doit donc être évitée (voir rubrique 4.4).

### Utiliser avec prudence en cas d'utilisation concomitante avec :

Amiodarone : L'utilisation concomitante de fluconazole et d'amiodarone peut entraîner l'allongement de l'intervalle QT. Faire preuve de la prudence requise si l'utilisation concomitante de fluconazole et d'amiodarone s'avère nécessaire, surtout avec du fluconazole à forte dose (800 mg).

### L'utilisation concomitante des médicaments suivants nécessite des précautions ou des ajustements posologiques :

#### Effets d'autres médicaments sur le fluconazole

Rifampicine : L'administration concomitante de fluconazole et de rifampicine a entraîné une baisse de l'ASC et de la demi-vie du fluconazole de 25 % et 20 %, respectivement. 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 avec de la nourriture, de la cimétidine ou des antiacides, ou à la suite d'une irradiation corporelle totale pour greffe de moelle osseuse, aucune altération cliniquement significative de l'absorption n'est observée.

Hydrochlorothiazide : Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, l'administration concomitante de doses répétées d'hydrochlorothiazide chez des volontaires sains traités par le fluconazole a augmenté la concentration plasmatique du fluconazole de 40 %. Un effet d'une telle ampleur ne devrait pas nécessiter de modification de la posologie du fluconazole chez les sujets traités simultanément par des diurétiques.

#### Effets du fluconazole sur d'autres médicaments

Le fluconazole est un inhibiteur modéré du cytochrome P450 (CYP) et des isoenzymes 2C9 et 3A4. 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 de la concentration plasmatique d'autres médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 en cas d'administration concomitante avec le fluconazole. Par conséquent, ces associations doivent être prescrites avec la plus grande prudence et le patient doit être étroitement surveillé. L'effet inhibiteur du fluconazole sur les enzymes persiste 4 à 5 jours après la fin du traitement, en raison de la longue demi-vie du fluconazole (voir rubrique 4.3).

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

Alfentanil : Durant un traitement concomitant par le fluconazole (400 mg) et l'alfentanil en administration intraveineuse (20 µg/kg) chez des volontaires sains, l'ASC<sub>10</sub> de l'alfentanil a été multipliée par 2, probablement par inhibition du CYP3A4. Un ajustement posologique de l'alfentanil pourrait être nécessaire.

Amitriptyline, nortriptyline : Le fluconazole augmente l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. La 5-nortriptyline et/ou la S-amitriptyline peuvent être mesurées lors de l'instauration du traitement d'association et après une semaine de traitement. La posologie de l'amitriptyline/la nortriptyline doit si nécessaire être ajustée.

Amphotéricine B : L'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B chez des souris normales infectées et chez des souris immunodéprimées a montré 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*. Les implications cliniques des résultats obtenus dans ces études ne sont pas connues.

Anticoagulants : Lors de l'expérience post-commercialisation, comme avec d'autres antifongiques azolés, des événements hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna) associés à un prolongement du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant simultanément du fluconazole et de la warfarine. Durant un traitement concomitant par le fluconazole et la warfarine, le temps de prothrombine a été prolongé jusqu'à doubler, probablement en raison d'une inhibition du métabolisme de la warfarine par le CYP2C9. Le temps de prothrombine doit être étroitement surveillé chez les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine ou de l'indanedione simultanément au fluconazole. Un ajustement posologique de l'anticoagulant pourrait également être nécessaire.

Benzodiazépines (effet rapide), p. ex. midazolam, triazolam : Après l'administration concomitante de midazolam par voie orale et de fluconazole, des augmentations substantielles de la concentration du midazolam et des effets psychomoteurs ont été observés. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole et de 7,5 mg de midazolam par voie orale a multiplié l'ASC et la demi-vie du midazolam par 3,7 et 2,2, respectivement. L'administration concomitante de 200 mg de fluconazole par jour et de 0,25 mg de triazolam par voie orale a multiplié l'ASC et la demi-vie du triazolam par 4,4 fois et 2,3, respectivement. Une potentialisation et un allongement des effets du triazolam ont été observés lors du traitement concomitant par le fluconazole. Si le traitement concomitant par des benzodiazépines est nécessaire chez les patients traités par le fluconazole, il faut envisager une baisse de la posologie des benzodiazépines et une surveillance appropriée du patient.

Carbamazépine : Le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine et une augmentation de 30 % du taux sérique de la carbamazépine a été observée. Il existe un risque de développement d'une toxicité de la carbamazépine. Un ajustement posologique de la carbamazépine peut être nécessaire en fonction des mesures et/ou de l'effet de sa concentration.

Inhibiteurs calciques : Certains inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole peut augmenter l'exposition systémique aux inhibiteurs calciques. Une surveillance fréquente des effets indésirables est recommandée.

Célécoxib : Lors d'un traitement concomitant par le fluconazole (200 mg/jour) et le célécoxib (200 mg), la  $C_{max}$  et l'ASC du célécoxib ont augmenté de respectivement 68 % et 134 %. Une réduction de la dose du célécoxib est recommandée chez les patients prenant également 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, pour autant que le risque d'augmentation de la bilirubinémie et de la créatininémie soit pris en compte.

Fentanyl : Un cas mortel d'intoxication au fentanyl due à une interaction possible entre le fentanyl et le fluconazole a été rapporté. Par ailleurs, le fluconazole a retardé de manière significative l'élimination du fentanyl chez des volontaires sains. Une concentration élevée de fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire. Le risque potentiel de dépression respiratoire exige une surveillance étroite des patients. Un ajustement posologique du fentanyl peut être nécessaire.

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase : Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté de manière dose-dépendante en cas de prise simultanée de fluconazole et d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4, tels que l'atorvastatine et la simvastatine, ou par le CYP2C9, tels que la fluvastatine (réduction du métabolisme hépatique de la statine). Si un traitement concomitant s'avère nécessaire, le patient doit être contrôlé pour détecter d'éventuels symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et la créatine kinase doit être surveillée. Le traitement par des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase doit être interrompu en cas d'augmentation importante de la concentration de créatine kinase ou de diagnostic ou de suspicion de myopathie ou de rhabdomyolyse. Des doses plus faibles d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase peuvent être nécessaires, comme indiqué dans les informations de prescription des statines.

Ibrutinib : Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme le fluconazole augmentent la concentration plasmatique de l'ibrutinib et peuvent majorer le risque de toxicité. Si leur utilisation concomitante est inévitable, réduire la dose d'ibrutinib à 280 mg une fois par jour (2 gélules) pendant toute la durée d'utilisation de l'inhibiteur et surveiller étroitement le patient.

Ivacaftor (en monothérapie ou en association avec des médicaments appartenant à la même classe thérapeutique) : L'administration concomitante d'ivacaftor, un potentialisateur du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR) 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 (en monothérapie ou en association) est nécessaire, comme indiqué dans les informations de prescription de l'ivacaftor (en monothérapie ou en association).

Olaparib : Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme le fluconazole augmentent la concentration plasmatique de l'olaparib ; leur utilisation concomitante n'est pas recommandée. Si elle est inévitable, 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. Durant un traitement concomitant par le fluconazole (200 mg/jour) et la ciclosporine (2,7 mg/kg/jour), il y a eu une augmentation de 1,8 fois de l'ASC de la ciclosporine. Cette association peut être utilisée en diminuant la posologie de la ciclosporine en fonction de la concentration en ciclosporine elle-même.

Évérolimus : Bien qu'aucune étude *in vivo* ou *in vitro* ne soit disponible, le fluconazole peut augmenter la concentration sérique de l'évérolimus par inhibition du CYP3A4.

Sirolimus : Le fluconazole augmente la concentration plasmatique du sirolimus, vraisemblablement en inhibant le métabolisme du sirolimus par le CYP3A4 et la glycoprotéine P. Cette association peut être utilisée en ajustant la posologie du sirolimus en fonction des analyses effet/concentration.

Tacrolimus : Le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois la concentration sérique du tacrolimus administré par voie orale en raison de l'inhibition du métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 dans les intestins. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée lors d'administration intraveineuse du tacrolimus. L'augmentation de la concentration du tacrolimus a été associée à une néphrotoxicité. La posologie du tacrolimus administré par voie orale doit être diminuée en fonction de la concentration du tacrolimus lui-même.

Losartan : Le fluconazole inhibe la conversion du losartan en son métabolite actif (E-3174), qui est en grande partie responsable 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 est requis chez les patients recevant cette association.

**Lurasidone** : Les inhibiteurs modérés du CYP3A4, tels que le fluconazole, peuvent augmenter la concentration plasmatique de la lurasidone. Si l'utilisation concomitante est inévitable, il convient de réduire la dose de lurasidone comme indiqué dans les informations de prescription de la lurasidone.

**Méthadone** : Le fluconazole peut potentialiser la concentration sérique de la méthadone. Un ajustement posologique de la méthadone pourrait être nécessaire.

**Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : La  $C_{max}$  et l'ASC du flurbiprofène ont augmenté de respectivement 23 % et 81 % lors d'association avec le fluconazole par rapport au flurbiprofène en monothérapie. De même, la  $C_{max}$  et l'ASC de l'isomère pharmacologiquement actif [S-(+)-ibuprofène] ont augmenté de respectivement 15 % et 82 % lors d'association de fluconazole et d'ibuprofène racémique (400 mg) par rapport à l'ibuprofène racémique en monothérapie.

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, le fluconazole peut augmenter l'exposition systémique à d'autres AINS qui sont métabolisés par le CYP2C9 (p. ex. naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Une surveillance fréquente des événements indésirables et de la toxicité liés aux AINS est recommandée. Un ajustement posologique des AINS pourrait 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 75 % de l'ASC<sub>24</sub> de la phénytoïne et de 128 % de sa  $C_{min}$ . En cas d'administration concomitante, la concentration sérique de la phénytoïne doit être surveillée afin d'éviter une toxicité de la phénytoïne.

**Prednisone** : Un transplanté hépatique recevant de la prednisone a développé une insuffisance adrénocorticale aiguë suite à l'arrêt d'un traitement par le fluconazole d'une durée de 3 mois. L'arrêt du fluconazole a probablement entraîné une potentialisation de l'activité du CYP3A4 ayant pour conséquence une augmentation du métabolisme de la prednisone. Les patients recevant un traitement à long terme par le fluconazole et la prednisone doivent être étroitement surveillés pour détecter des signes éventuels d'insuffisance adrénocorticale à l'arrêt du fluconazole.

**Rifabutine** : Le fluconazole augmente la concentration sérique de la rifabutine, entraînant une augmentation de l'ASC de la rifabutine pouvant atteindre 80 %. Des cas d'uvéites ont été signalés chez des patients traités par cette association. En cas de traitement par association, il convient donc de prendre en considération les symptômes de toxicité de la rifabutine.

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

**Sulfonylurées** : Le fluconazole a prolongé la demi-vie sérique des sulfonylurées administrées simultanément par voie orale (p. ex., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Une surveillance fréquente de la glycémie et une réduction appropriée de la posologie des sulfonylurées sont recommandées en cas de traitement concomitant.

**Théophylline** : Dans une étude d'interaction contrôlée contre 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 un risque accru de toxicité induite par la théophylline doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité de la théophylline pendant un traitement

concomitant par le fluconazole. Le traitement doit être modifié de manière appropriée en cas de développement de signes de toxicité.

**Tofacitinib** : L'exposition au tofacitinib est augmentée lorsqu'il est administré simultanément à des médicaments entraînant à la fois une inhibition modérée du CYP3A4 et inhibition puissante du CYP2C19 (comme le fluconazole). Par conséquent, il est recommandé de réduire la posologie du tofacitinib à 5 mg une fois par jour lorsqu'il est pris en association avec ces médicaments.

**Tolvaptan** : L'administration concomitante de tolvaptan, un substrat du CYP3A4, et de fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A4, augmente significativement l'exposition au tolvaptan (200 % dans l'ASC, 80 % dans la  $C_{max}$ ), avec le risque d'une augmentation significative des effets indésirables, en particulier de diurèse significative, de déshydratation et d'insuffisance rénale aiguë. En cas d'utilisation concomitante, réduire la dose de tolvaptan conformément aux indications de prescription du tolvaptan et surveiller étroitement le patient afin de déceler tout effet indésirable associé au tolvaptan.

**Vinca-alcaloïdes** : Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, le fluconazole peut augmenter la concentration plasmatique des vinca-alcaloïdes (p. ex. vincristine et vinblastine) et entraîner une neurotoxicité, qui est peut-être due à un effet inhibiteur sur le CYP3A4.

**Vitamine A** : Dans un cas signalé chez un patient recevant simultanément de l'acide tout-trans-rétinoïque (une forme acide de la vitamine A) et du fluconazole, des effets indésirables neurologiques centraux se sont développés sous forme d'une pseudotumeur cérébrale, qui a disparu après l'arrêt du traitement par le fluconazole. Cette association peut être utilisée, mais en prenant en compte le risque de survenue d'effets indésirables neurologiques centraux.

**Voriconazole** (inhibiteur des CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4) : L'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures pendant 1 jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1er jour, puis 200 mg toutes les 24 heures pendant 4 jours) à 8 sujets sains de sexe masculin a conduit à une augmentation de la  $C_{max}$  et de l'ASC<sub>T</sub> du voriconazole de respectivement 57 % (IC à 90 % : 20 %-107 %) et 79 % (IC à 90 % : 40 %-128 %) en moyenne. Les réductions de la dose et/ou la fréquence du voriconazole et du fluconazole susceptibles d'éliminer cet effet n'ont pas été établies. 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 respectivement 84 % et 74 % en raison d'une diminution d'environ 45 % de la clairance de la zidovudine orale. De même, la demi-vie de la zidovudine a été prolongée d'environ 128 % après l'administration concomitante avec du 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 la zidovudine peut en outre être envisagée.

**Azithromycine** : Une étude croisée, randomisée, ouverte, à trois bras conduite chez 18 sujets volontaires sains a évalué les effets 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 un contraceptif oral combiné associé à des doses répétées de fluconazole. Aucun effet notable sur les taux d'hormones n'a été constaté avec l'administration de 50 mg de fluconazole. La prise de 200 mg/jour de fluconazole a entraîné une hausse de l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de respectivement 40 % et 24 %. Par conséquent, il est peu probable que des doses multiples de fluconazole à ces posologies exercent une influence sur l'efficacité du contraceptif oral combiné.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Une étude observationnelle a révélé un risque accru d'avortement spontané chez les femmes traitées par le fluconazole durant le premier trimestre.

Les données concernant plusieurs milliers de femmes enceintes traitées par une dose cumulée  $\leq 150$  mg de fluconazole administrée au cours du premier trimestre ne montrent pas d'augmentation du risque global de malformations fœtales. Dans une vaste étude de cohorte observationnelle, l'exposition au premier trimestre au fluconazole par voie orale a été associée à une légère augmentation du risque de malformations musculosquelettiques, correspondant à environ 1 cas supplémentaire pour 1 000 femmes traitées avec des doses cumulées  $\leq 450$  mg par rapport aux femmes traitées par 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 des doses supérieures à 450 mg de fluconazole.

De multiples anomalies congénitales (incluant bradycéphalie, dysplasie auriculaire, fontanelle antérieure géante, fémurs arqués et synostose radio-humérale) ont été rapportées chez les nourrissons dont la mère recevait de fortes doses (400-800 mg/jour) de fluconazole contre la coccidioïdomycose pendant au moins 3 mois. 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).

Avant de démarrer une grossesse, une période de sevrage d'environ 1 semaine (correspondant à 5-6 demi-vies) est recommandée après une dose unique ou l'arrêt d'un cycle de traitement (voir rubrique 5.2).

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

Le traitement prolongé et/ou à fortes doses par le fluconazole ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'infections potentiellement fatales.

### Allaitement

Le fluconazole est excrété dans le lait maternel et atteint une concentration similaire à celle du plasma (voir rubrique 5.2). L'allaitement peut être maintenu après l'administration d'une seule dose de 150 mg de fluconazole. L'allaitement est déconseillé après administration répétée ou de fortes doses de fluconazole. Les bénéfices de l'allaitement en termes de développement et de santé doivent être pris en considération et confrontés aux besoins cliniques de la mère quant à la prise de Diflucan, ainsi qu'aux éventuels événements indésirables que l'administration de Diflucan ou l'affection maternelle préexistante pourraient causer chez l'enfant allaité.

### Fertilité

Le fluconazole n'a eu aucun effet sur la fertilité de 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 de Diflucan sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent être prévenus du risque de survenue de sensations vertigineuses ou de convulsions (voir rubrique 4.8) pendant le traitement par

Diflucan et il doit leur être recommandé de ne pas conduire ou utiliser des machines si un de ces symptômes apparaît.

#### 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) a été rapportée en relation avec traitement au fluconazole (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) sont les céphalées, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine et éruption cutanée.

Les effets indésirables suivants observés et rapportés durant le traitement par Diflucan, ont été classés selon 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 ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification par système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Anémie	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie	
<b>Affections du système immunitaire</b>			Anaphylaxie	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Diminution de l'appétit	Hypercholestérolémie, hypertriglycémie, hypokaliémie	
<b>Affections psychiatriques</b>		Somnolence, insomnie		
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Convulsions, paresthésie, sensations vertigineuses, altération du goût	Tremblements	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Vertige		
<b>Affections cardiaques</b>			Torsade de pointes (voir rubrique 4.4), allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées	Constipation, dyspepsie, flatulences, bouche sèche		
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Augmentation de l'alanine aminotransférase	Cholestase (voir rubrique 4.4), ictère (voir rubrique 4.4),	Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4),	

	(voir rubrique 4.4), augmentation de l'aspartate aminotransférase (voir rubrique 4.4), augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (voir rubrique 4.4)	augmentation de la bilirubine (voir rubrique 4.4)	nécrose hépatocellulaire (voir rubrique 4.4), hépatite (voir rubrique 4.4), lésion hépatocellulaire (voir rubrique 4.4)	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Éruption cutanée (voir rubrique 4.4)	Éruptions d'origine médicamenteuse* (voir rubrique 4.4), urticaire (voir rubrique 4.4), prurit, hypersudation	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, angiœdème, œdème facial, alopecie	Réactions d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Myalgie		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fatigue, malaise, asthénie, fièvre		

\* Y compris éruption médicamenteuse fixe

#### Population pédiatrique

Abstraction faite de l'indication dans la candidose génitale, la nature et l'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques observés pendant les essais cliniques pédiatriques 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 sont tenus à signaler tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

#### **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage de Diflucan s'accompagnant d'hallucinations et d'un comportement paranoïaque ont été rapportés.

En cas de surdosage accidentel, un traitement symptomatique (avec un traitement de soutien et éventuellement un lavage gastrique) peut être nécessaire.

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antifongiques à usage systémique, dérivés triazolés, code ATC : J02AC01.

#### Mécanisme d'action

Le fluconazole est un antifongique triazolé. Son mécanisme d'action principal est l'inhibition de la déméthylation du 14-alpha-lanostérol médiée par le cytochrome P-450 fongique, une étape essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique.

L'accumulation des 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 du cytochrome P-450 fongiques que pour les divers systèmes enzymatiques du cytochrome P-450 des mammifères.

Administré à la posologie de 50 mg/jour pendant un maximum de 28 jours, le fluconazole n'exerce aucun effet sur la concentration plasmatique de la testostérone chez les hommes ou la concentration des stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le fluconazole à la posologie de 200 mg à 400 mg par jour n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la concentration des 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 fait preuve d'une activité antifongique vis-à-vis des espèces de *Candida* les plus fréquentes en situation clinique (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. La CMI et les valeurs de seuil épidémiologique (ECOFF) du fluconazole concernant *C. guilliermondii* sont supérieures à celles concernant *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 dermatiditis*, *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 aux espèces de *Candida*. Dans les études cliniques, 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 au traitement de la candidose buccale et, dans une moindre mesure, de la candidémie. De même, la guérison est moins probable pour les infections causées par des souches pour lesquelles la CMI du fluconazole est plus élevée.

#### Mécanismes de résistance

Les espèces de *Candida* ont développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux antifongiques azolés. Les souches fongiques qui ont développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance sont notoirement associées à une CMI élevée du fluconazole, ce qui a une influence négative sur l'efficacité *in vivo* et au niveau clinique.

Chez les espèces de *Candida* généralement sensibles, le mécanisme de développement de résistance le plus fréquent implique les enzymes cibles des azolés, responsables de la biosynthèse de l'ergostérol. La résistance peut être causée par des mutations, une augmentation de la production d'une enzyme, des mécanismes d'efflux du médicament ou le développement de mécanismes compensatoires.

Des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, qui ont souvent une sensibilité intrinsèquement réduite (*C. glabrata*) ou sont résistantes au fluconazole (p. ex. *C. krusei*, *C. auris*), ont été rapportés. Ces cas peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif. Les mécanismes de résistance ne sont pas encore totalement connus chez certaines espèces de *Candida* intrinsèquement résistantes (*C. krusei*) ou émergentes (*C. auris*).

### Concentrations critiques EUCAST

Sur la base des analyses des données 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 (2020)-version 3 ; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MIC's, version 10.0, valable à compter 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 espèce <sup>A</sup> S ≤/R > en mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
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 utilisées uniquement pour les organismes qui n'ont pas de concentration critique spécifique.

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

\* = Tous les *C. glabrata* relèvent de la catégorie I. Les CMI pour *C. glabrata* doivent être interprétées comme résistantes lorsqu'elles sont supérieures à 16 mg/l. La catégorie de sensibilité sert simplement à éviter une classification incorrecte des souches « I » en souches « S ». I – sensible, augmentation de l'exposition : un microorganisme est classé sensible, augmentation de l'exposition lorsqu'il existe une forte probabilité de succès thérapeutique, car l'exposition à l'agent est augmentée par l'ajustement de la posologie ou par sa concentration au site d'infection.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole sont similaires qu'il soit administré par voie intraveineuse ou orale.

### Absorption

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et la concentration plasmatique (et la biodisponibilité systémique) représente plus de 90 % de celle atteinte après administration intraveineuse. L'absorption par voie orale n'est pas affectée par la prise alimentaire simultanée. La concentration plasmatique maximale à jeun est atteinte 30 à 90 minutes après la prise. La concentration plasmatique est proportionnelle à la dose administrée.

Quatre-vingt-dix pour cent de la concentration à l'état d'équilibre sont atteints après 4 à 5 jours d'administration répétée de doses quotidiennes uniques. L'administration d'une dose de charge (au jour 1) égale au double de la dose quotidienne habituelle permet à la concentration plasmatique d'atteindre presque 90 % de la concentration à l'état d'équilibre dès le 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. La concentration du fluconazole dans la salive et dans l'expectoration est comparable à la concentration plasmatique. Chez les patients atteints de méningite fongique, la concentration du fluconazole dans le liquide céphalo-rachidien représente environ 80 % de la concentration plasmatique correspondante.

Une concentration cutanée élevée du fluconazole, supérieure à la concentration sérique, est atteinte dans la couche cornée, l'épiderme et le derme et les glandes sudoripares. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. À une dose de 50 mg/jour, la concentration du fluconazole après 12 jours était de 73 µg/g et, 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g. À une dose de 150 mg/semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée au jour 7 du traitement était de 23,4 µg/g et, 7 jours après la deuxième dose, elle était encore de 7,1 µg/g.

La concentration du fluconazole après 4 mois de traitement par 150 mg une fois par semaine était de 4,05 µg/g dans les ongles sains et de 1,8 µg/g dans les ongles malades. Le fluconazole était en outre toujours mesurable dans les échantillons d'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 les urines sous forme modifiée. 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 celle rénale, environ 80 % de la dose administrée étant éliminés dans les urines 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 une administration unique pour le traitement de la candidose vaginale, et une administration une fois par jour ou une fois par semaine dans les autres indications.

### Pharmacocinétique lors d'insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 20 ml/min), la demi-vie est passée de 30 à 98 heures.

Une réduction de la posologie 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 pendant l'allaitement

Une étude pharmacocinétique menée auprès de 10 femmes allaitantes, qui avaient temporairement ou définitivement interrompu l'allaitement au sein de leur enfant, a évalué la concentration de fluconazole dans le plasma et le lait maternel pendant 48 heures après une seule prise de 150 mg de Diflucan. Le fluconazole a été détecté dans le lait maternel à une concentration moyenne équivalant à 98 % environ de celle dans le plasma maternel. Le pic moyen de concentration dans le lait maternel s'élevait à 2,61 mg/l, 5,2 heures après la prise du médicament. Pour le nourrisson, la dose quotidienne de fluconazole présente dans le lait maternel (sur la base d'une consommation moyenne de lait de 150 ml/kg/jour) estimée d'après le pic moyen de concentration dans le lait est de 0,39 mg/kg/jour, ce qui représente environ 40 % de la dose recommandée pour les nouveau-nés (âge < 2 semaines) ou 13 % de la dose pédiatrique recommandée pour la 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 de la première étude n'ont pas pu être interprétées en raison de modifications de la formulation au cours de l'étude. Des données supplémentaires proviennent d'une étude d'usage compassionnel.

Après l'administration de doses de 2 à 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 observée par unité de dose de 1 mg/kg. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du fluconazole était comprise entre 15 et 18 heures et le volume de distribution après l'administration de doses répétées était d'environ 880 ml/kg. Une demi-vie d'élimination plasmatique plus élevée, à savoir environ 24 heures, a été constatée 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 intraveineuse unique de 3 mg/kg à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge était 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 (9 à 36 heures) et le poids de naissance moyen était de 0,9 kg (0,75 à 1,10 kg) pour 12 prématurés d'âge gestationnel moyen d'environ 28 semaines. Sept patients ont terminé l'étude ; un maximum de cinq perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole espacées de 72 heures a été administré. La demi-vie moyenne était de 74 heures (44 à 185) au jour 1 ; elle a ensuite diminué à 53 heures (30 à 131) au jour 7 et à 47 heures (27 à 68) au jour 13. L'aire sous la courbe moyenne était de 271 µg·h/ml (173 à 385) au jour 1 ; elle a ensuite augmenté à 490 µg·h/ml (292 à 734) au jour 7, avant de diminuer à 360 µg·h/ml (167 à 566) au jour 13. Le volume de distribution moyen était de 1183 ml/kg (1070 à 1470) au jour 1 ; il a ensuite augmenté jusqu'à atteindre 1184 ml/kg (510 à 2130) au jour 7 et 1328 ml/kg (1040 à 1680) au jour 13.

#### Pharmacocinétique chez les personnes âgées

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  $C_{max}$  de 1,54 µg/ml a été atteinte 1,3 heure après la prise. L'ASC moyenne était de  $76,4 \pm 20,3$  µg·h/ml et la demi-vie moyenne était de 46,2 heures. Ces valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs correspondantes rapportées chez de jeunes volontaires sains de sexe masculin. L'administration concomitante de diurétiques n'a modifié de manière significative ni l'ASC ni la  $C_{max}$ . De plus, la clairance de la créatinine (74 ml/min), le pourcentage de médicament retrouvé dans les urines sous forme inchangée (0 à 24 h, 22 %) et les estimations 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 du devenir du fluconazole dans l'organisme des sujets âgés semble donc liée à la réduction de la fonction rénale caractéristique de ce groupe de patients.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études précliniques, des effets n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme ; leur pertinence clinique est donc limitée.

#### Cancérogenèse

Le fluconazole n'a pas montré de potentiel cancérigène 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 à 7 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités par 5 et 10 mg/kg/jour ont présenté une incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires.

#### Mutagenèse

Le fluconazole, avec ou sans activation métabolique, a donné des résultats négatifs aux tests de mutagenicité effectués sur 4 souches de *Salmonella typhimurium* et sur le système L5178Y de lymphome de souris. Les études cytogénétiques *in vivo* (cellules de moelle osseuse de souris après l'administration orale de fluconazole) et *in vitro* (lymphocytes humains exposés à 1 000 µg/ml de fluconazole) n'ont montré aucune preuve de mutation chromosomique.

#### Altération de la fertilité

Le fluconazole n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles recevant des doses quotidiennes orales de 5, 10 ou 20 mg/kg ou parentérales de 5, 25 ou 75 mg/kg.

Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à des doses de 5 ou 10 mg/kg ; des augmentations des anomalies anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassinet rénal) et des retards d'ossification ont été observés aux doses de 25 et 50 mg/kg et plus. À des 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 incluant côtes ondulées, fente palatine et ossification craniofaciale anormale.

Le début de la parturition a été légèrement retardé à des doses de 20 mg/kg par voie orale et une dystocie ainsi qu'un prolongement de la parturition ont été observés chez quelques rattes recevant des doses de 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 des rattes sont cohérents avec la propriété de diminution des œstrogènes spécifique de l'espèce, produite par 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Contenu de la gélule :

Lactose monohydraté  
Amidon de maïs  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium  
Laurylsulfate de sodium

#### Composition de l'enveloppe de la gélule :

Gélatine (E441)  
Dioxyde de titane (E171)  
Bleu patenté V (E131)

Encre d'impression :

Laque, oxyde de fer noir (E172), alcool N-butylique, alcool anhydre, eau purifiée, propylène glycol (E1520), alcool dénaturé industriel, alcool isopropylique, solution forte d'ammoniaque, hydroxyde de potassium (E525).

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en PVC transparent avec feuille en aluminium.

Chaque plaquette contient 1 gélule.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71 - 04100 Latina  
Italie

### **Fabricant :**

**Fareva Amboise** - Zone Industrielle – 29 Route des Industries 37530 Pocé-sur-Cisse,  
France

### **PRESENTATION :**

DIFLUCAN 150 mg, boîte de 1 gélule sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

### **REPRESENTANT LOCAL :**

Pfizer Afrique de l'Ouest

### **ADRESSE ADMINISTRATIVE :**

Pfizer Afrique de l'Ouest  
Regus Plateau 3rd Floor  
Azur 15 Building  
12 Boulevard Djily Mbaye  
Dakar Sénégal BP 3857 Dakar RP

## **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

18 janvier 2023

