TRIFLUCAN 10 mg/mL poudre pour suspension buvable, boite de 1 flacon

Fluconazole

Date : 06/2024, V :0.17

Marché de référénce : France

Tunisie

Mentions Légales Longues

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRIFLUCAN 10 mg/mL, poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de suspension reconstituée contient 10 mg de fluconazole.

Excipients à effet notoire : 0,58 g de saccharose, 1,13 mg de sodium et 2,38 mg de benzoate de sodium par mL de suspension reconstituée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

Poudre pour suspension buvable blanche à blanc cassé, devenant une suspension blanche à blanc cassé au goût d'orange après reconstitution.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le fluconazole est indiqué pour le traitement :

Chez l'adulte :

- Des candidoses oropharyngées chez les patients immunodéprimés, soit en raison d'une affection maligne, soit d'un syndrome de déficience immunitaire acquise (SIDA),
- Des candidoses buccales atrophiques.

Chez l'enfant :

- Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé.
- Traitement des candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses œsophagiennes et candidoses urinaires.
- Traitement des cryptococcoses neuro-méningées ; le traitement d'entretien au cours du SIDA doit être poursuivi indéfiniment.

4.2. Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte :

- Dans les candidoses oropharyngées des patients immunodéprimés, la dose est de 50 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours. Il est parfois nécessaire de prolonger le traitement à la même dose,
- Dans les candidoses buccales atrophiques liées aux prothèses dentaires, la dose est de : 50 mg une fois par jour pendant 14 jours en complément des soins d'hygiène locale.

Chez le nourrisson et l'enfant :

- Traitement des candidoses oropharyngées chez l'enfant immunodéprimé : la posologie recommandée est de 3mg/Kg/j toutes les 24h
- Traitement des candidoses systémiques, incluant les candidoses disséminées et profondes (candidémies, péritonites), candidoses œsophagiennes et candidoses urinaires : la posologie recommandée est de 6-12 mg/Kg/j toutes les 24h en fonction de la sévérité de la maladie.
- Traitement des cryptococcoses neuro-méningées ; le traitement d'entretien au cours du SIDA doit être poursuivi indéfiniment : la posologie recommandée est de 6-12 mg/Kg/j toutes les 24h en fonction de la sévérité de la maladie.

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 récidive de l'infection active.

Adulte

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

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

Triflucan est majoritairement excrété dans les urines sous forme 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. Puis, la posologie d'entretien sera adaptée, comme chez l'adulte, selon le tableau.

Enfant < 15 kg < 6 ans	**Enfant > 15 kg > 6 ans**	**Enfant > 15 kg < 6 ans**	**Enfant < 15 kg > 6 ans**
• Triflucan 50 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable • Triflucan 2mg/ml, solution injectable pour perfusion	• Triflucan 50 mg, gélule • Triflucan 50 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable • Triflucan 100 mg, gélule • Triflucan 200 mg, gélule • Triflucan 200 mg/5ml, poudre pour suspension buvable • Triflucan 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion	• Triflucan 50 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable • Triflucan 200 mg/5ml, poudre pour suspension buvable • Triflucan 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion	• Triflucan 50 mg, gélule • Triflucan 50 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable • Triflucan 100 mg, gélule • Triflucan 2 mg/ml, solution injectable pour perfusion

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).

Mode d'administration

TRIFLUCAN peut être administré soit par voie orale (gélules et poudre pour suspension buvable), soit par perfusion intraveineuse (solution pour perfusion), la voie d'administration dépendant de l'état clinique du patient. Lors du passage de la voie intraveineuse à la voie orale, ou *vice versa*, il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne.

Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique et le dosage les plus appropriés en fonction de l'âge, du poids et de la posologie. La forme gélule n'est pas adaptée à un usage chez les nourrissons et les jeunes enfants. Des formes liquides buvables de fluconazole sont disponibles et sont mieux adaptées à cette population.

TRIFLUCAN peut être pris avec ou sans nourriture.

Pour les instructions relatives à la reconstitution du produit avant administration, voir rubrique 6.6. La suspension reconstituée sera une suspension blanche à blanc cassé au goût d'orange.

Chez les patients de la population pédiatrique, voir la table de conversion dans la rubrique 6.6 pour calculer la dose à administrer en ml/jour en fonction de la posologie en mg/kg/jour.

Chez les patients adultes, calculer la dose à administrer en mL/jour en fonction de la posologie en mg/jour recommandée et du dosage du produit.

Pour la fréquence d'administration en fonction de l'âge du patient, consulter les tableaux indiquant la posologie ci-dessus.

4.3. Contre-indications

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

La co-administration avec la terfénadine est contre-indiquée chez les patients traités par TRIFLUCAN à doses répétées supérieures ou égales à 400 mg par jour sur la base des résultats d'une étude d'interaction à doses répétées. La co-administration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 tels que cisapride, astémizole, pimozide, quinidine et érythromycine est contre-indiquée chez les patients traités par le fluconazole (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde 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, TRIFLUCAN 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'histoplasmose lymphocutanées sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques spécifiques.

Système rénal

TRIFLUCAN 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.

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

Système hépatobiliaire

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

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

TRIFLUCAN doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions proarythmogènes potentielles.

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

Halofantrine

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

Réactions dermatologiques

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

Si des patients avec des infections fongiques invasives ou systémiques développent une éruption cutanée, ils devront être étroitement surveillés et le fluconazole devra être interrompu si des lésions bulleuses ou si un érythème multiforme apparaissent.

Hypersensibilité

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

Cytochrome P450

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

Candidose

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

Excipients

TRIFLUCAN 10 mg/mL, poudre pour suspension buvable contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament. Les doses de 10 mL contiennent 5,5 g ou plus de sucre. Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré. Ce médicament peut être nocif pour les dents s'il est utilisé pendant une durée de plus de 2 semaines.

TRIFLUCAN 10 mg/mL, poudre pour suspension buvable contient du benzoate de sodium. Le flacon de 60 ml contient 83 mg de benzoate de sodium par flacon, équivalent à 2,38 mg/mL.

Le benzoate de sodium peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

Une fois reconstitué, TRIFLUCAN 10 mg/mL, poudre pour suspension buvable contient 1,13 mg de sodium par mL, ce qui équivaut à 4,5 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

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). Pour des doses de fluconazole inférieures à 400 mg par jour, le patient devra être étroitement surveillé.

Astémizole : l'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole peut diminuer la clairance de l'astémizole. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole qui en résulte peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de 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 co-administration de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

Erythromycine : l'utilisation concomitante de fluconazole et d'érythromycine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de 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).

Associations nécessitant une précaution d'emploi

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

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

Effet d'autres médicaments sur le fluconazole

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

Les études d'interaction ont montré que lorsque le fluconazole est administré par voie orale avec de la nourriture, de la 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 inhibiteur modéré des isoenzymes 2C9 et 3A4 du CYP450. Le fluconazole est également un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP2C19. Outre les interactions observées/documentées citées ci-dessous, il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 en cas d'administration concomitante avec le fluconazole. Par conséquent, ces associations doivent être administrées avec prudence et le patient doit être étroitement surveillé. L'effet inhibiteur du fluconazole sur les enzymes peut persister 4 à 5 jours après la fin du traitement par le fluconazole, en raison de la longue demi-vie ($t_{½}$) du fluconazole (voir rubrique 4.3).

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

Alfentanil : durant un traitement concomitant de fluconazole (400 mg) et d'alfentanil en administration intraveineuse (20 µg/kg) chez des volontaires sains, l'ASC_{10} de l'alfentanil est multipliée par 2, probablement par inhibition du CYP3A4. Un ajustement de la posologie de l'alfentanil peut être nécessaire.

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

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

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

Benzodiazépines (à courte durée d'action), telles que midazolam, triazolam : après l'administration orale de midazolam, le fluconazole a entraîné des augmentations substantielles des concentrations de midazolam et des effets psychomoteurs. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole et de 7,5 mg de midazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du midazolam de respectivement 3,7 fois et 2,2 fois. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole par jour et de 0,25 mg de triazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du triazolam de respectivement 4,4 fois et 2,3 fois. Des effets renforcés et prolongés du triazolam ont été observés à l'association du traitement avec le fluconazole. Si le traitement concomitant par une benzodiazépine est nécessaire chez les patients traités par le fluconazole, il est nécessaire d'envisager une baisse de la dose de benzodiazépine et une surveillance étroite du patient.

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

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

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

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

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

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

Des doses plus faibles d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent être nécessaires comme indiqué dans les informations de prescription des statines.

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

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

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

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

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

Evérolimus : bien que non étudié *in vivo* ou *in vitro*, le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de l'évérolimus par inhibition du CYP3A4.

Sirolimus : le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques de sirolimus, vraisemblablement par inhibition du métabolisme du sirolimus par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine P. Cette association peut être utilisée avec un ajustement de la posologie du sirolimus en fonction de son effet et de sa concentration.

Tacrolimus : le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale par inhibition du métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 dans les intestins. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse.

L'augmentation des taux de tacrolimus a été associée à une néphrotoxicité. La posologie du tacrolimus administré par voie orale doit être diminuée en fonction de la concentration de tacrolimus.

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

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

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

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

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

Phénytoïne : le fluconazole inhibe le métabolisme hépatique de la phénytoïne. L'administration concomitante et répétée de 200 mg de fluconazole et de 250 mg de phénytoïne par voie intraveineuse a conduit à une augmentation de l'ASC_{24} de la phénytoïne de 75 % et de la C_{min} de 128 %.

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

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

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

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

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

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

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

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

réduite conformément aux informations relatives à la prescription du tolvaptan et le patient doit être fréquemment surveillé pour détecter tout effet indésirable associé au tolvaptan.

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

Vitamine A : d'après une observation chez un patient recevant de façon concomitante de l'acide all-trans-rétinoïque (forme acide de la vitamine A) et du fluconazole, des effets indésirables neurologiques sont apparus sous forme d'une pseudotumeur cérébrale, qui a disparu à l'arrêt du traitement par le fluconazole. Cette association peut être utilisée mais un risque de survenue d'effets indésirables neurologiques doit être pris en compte.

Voriconazole : (Inhibiteurs de CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4) : l'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures le 1er 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 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 la dose et/ou de la fréquence de voriconazole et de fluconazole qui aurait éliminé cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des événements indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé de manière séquentielle après le fluconazole.

Zidovudine : le fluconazole augmente la C_{max} et l'ASC de la zidovudine de 84 % et 74 % respectivement en raison d'une diminution d'environ 45 % de la clairance de la zidovudine orale. La demi-vie de la zidovudine a de même été prolongée d'environ 128 % après administration concomitante de fluconazole. Les patients recevant cette association doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'effets indésirables liés à la zidovudine. Une réduction de la posologie de zidovudine peut être nécessaire.

Azithromycine : une étude croisée randomisée, ouverte, en cross-over à trois séquences, conduite chez 18 sujets sains, a évalué l'effet d'une dose orale unique de 1 200 mg d'azithromycine sur la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 800 mg de fluconazole ainsi que les effets du fluconazole sur la pharmacocinétique de l'azithromycine. Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée entre le fluconazole et l'azithromycine.

Contraceptifs oraux : deux études pharmacocinétiques ont été menées avec des contraceptifs oraux combinés et des doses répétées de fluconazole. Aucun effet particulier sur les taux hormonaux n'a été constaté avec l'administration de 50 mg de fluconazole. Cependant la prise journalière de 200 mg de fluconazole a entraîné une hausse de l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 40 % et 24 % respectivement. Par conséquent, il est peu probable que des doses multiples de fluconazole à ces posologies aient une influence sur l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Avant de débuter le traitement, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Après un traitement à dose unique, une période de sevrage d'une semaine (correspondant à 5 à 6 demi-vies) est recommandée avant une éventuelle grossesse (voir rubrique 5.2).

Pour des cycles de traitement plus longs, une contraception peut être envisagée, le cas échéant, chez les femmes en âge de procréer tout au long de la période de traitement et pendant une semaine après l'administration de la dernière dose.

Grossesse

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

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

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

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

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

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

Allaitement

Le fluconazole est excrété dans le lait à des concentrations similaires à celles du plasma (voir rubrique 5.2). L'allaitement peut être maintenu après une dose unique de 150 mg de fluconazole.

L'allaitement est déconseillé après administration répétée ou de fortes doses de fluconazole. Les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé devront être mesurés en fonction du besoin clinique de TRIFLUCAN pour la mère et des possibles effets indésirables pour l'enfant allaité, effets indésirables imputables à TRIFLUCAN ou à l'état sous-jacent de la mère.

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été rapportée en association avec un traitement par fluconazole (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 1/100 à < 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 éruption cutanée.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par TRIFLUCAN avec les fréquences suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence Indéterminée

Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie	
Affections du système immunitaire			Anaphylaxie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie	
Affections psychiatriques		Somnolence, insomnie		
Affections du système nerveux	Céphalées	Crises d'épilepsie, paresthésie, étourdissements, altération du goût	Tremblements	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges		
Affections cardiaques			Torsades de pointe (voir rubrique 4.4), allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées	Constipation, dyspepsie, flatulences, bouche sèche		
Affections hépatobiliaires	Augmentation de l'alanine amino-transférase (voir rubrique 4.4), augmentation de l'aspartate amino-transférase (voir rubrique 4.4), augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (voir rubrique 4.4)	Cholestase (voir rubrique 4.4), ictère (voir rubrique 4.4), augmentation de la bilirubine (voir rubrique 4.4)	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	Eruption cutanée (voir rubrique 4.4)	Eruption médicamenteuse* (voir rubrique 4.4), urticaire (voir rubrique 4.4), prurit, hypersudation	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, angiœdème, œdème de la face, alopécie	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Affections musculo-		Myalgie		

squelettiques et systémiques				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		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 Centre National de Pharmacovigilance ou via l'unité de pharmacovigilance de Pfizer Pharmaceuticals Tunisie.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage avec TRIFLUCAN ont été rapportés. Des cas d'hallucinations et de comportement paranoïaque ont été rapportés de façon concomitante.

En cas de surdosage, une prise en charge (avec traitement symptomatique et lavage gastrique si nécessaire) peut être adéquate.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

Sensibilité *in vitro*

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

Le fluconazole exerce également une activité *in vitro* vis-à-vis de *Cryptococcus neoformans* et de *Cryptococcus gattii* ainsi que vis-à-vis des moisissures endémiques *Blastomyces 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 à *Candida* spp. Dans les études chez l'homme, une relation quasi linéaire 1/1 a été observée entre l'ASC et la dose de fluconazole. Il existe également une relation directe bien qu'imparfaite entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique favorable dans la candidose buccale et, dans une moindre mesure, dans la candidémie. Ce type de succès clinique est moins probable pour des infections dues à des souches présentant une CMI plus élevée au fluconazole.

Mécanismes de résistance

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

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

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

Concentrations critiques EUCAST

Sur la base des analyses des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), de la sensibilité *in vitro* et de la réponse clinique, l'EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) a établi des concentrations critiques de fluconazole pour les espèces de *Candida* (EUCAST Fluconazole) rationale document (2020-version 3 ; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, tableaux des concentrations critiques pour l'interprétation des CMI, version 10.0, valable à partir du 04/02/2020).

Ces concentrations critiques ont été réparties en concentrations critiques non liées à une espèce, qui ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et qui sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques, et en concentrations critiques liées à une espèce pour les espèces les plus fréquemment associées aux infections humaines. Ces concentrations critiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

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

S = sensible, R = résistant

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

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

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

5.2. 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. Quatre-vingt-dix pour cent des taux à l'état d'équilibre sont atteints 4-5 jours après l'administration de doses quotidiennes uniques répétées. L'administration d'une dose de charge (au jour 1) égale au double de la dose habituelle permet aux taux plasmatiques d'approcher de 90 % des taux à l'état d'équilibre au jour 2.

Distribution

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

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés. Les taux de fluconazole dans la salive et dans l'expectoration sont comparables aux taux plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les taux de fluconazole dans le LCR représentent environ 80 % des taux plasmatiques correspondants.

Des concentrations élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, l'épiderme et le derme et les glandes sudoripares eccrines. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. A la dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours a été de 73 µg/g et, 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g.

A la dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée au jour 7 était de 23,4 µg/g et 7 jours après la seconde dose, elle était encore de 7,1 µg/g.

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

Biotransformation

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

Élimination

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

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

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (avec un débit de filtration glomérulaire DFG < 20 mL/min), la demi-vie est passée de 30 à 98 heures. Une réduction de la dose est donc nécessaire. Le fluconazole est éliminé par hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Après une séance d'hémodialyse de 3 heures, environ 50 % du fluconazole sont éliminés du sang.

Pharmacocinétique durant l'allaitement

Une étude pharmacocinétique chez dix femmes allaitantes, ayant arrêté partiellement ou totalement l'allaitement de leur nourrisson, a évalué les concentrations de fluconazole dans le plasma et dans le lait maternel, pendant 48 heures, après l'administration d'une dose unique de 150 mg de TRIFLUCAN. Le fluconazole a été détecté dans le lait maternel à une concentration moyenne d'environ 98 % de celle du plasma de la mère. La concentration maximale moyenne dans le lait était de 2,61 mg/L, 5,2 heures après administration. L'ingestion quotidienne moyenne, estimée, de fluconazole par le nourrisson lors de l'allaitement (consommation moyenne de lait supposée de 150 mL/kg/j) basée sur la concentration maximale moyenne

dans le lait, est de 0,39 mg/kg/j, soit environ 40 % de la dose néonatale recommandée (nourrisson < 2 semaines) ou 13 % de la dose recommandée chez le nourrisson pour une candidose des muqueuses.

Pharmacocinétique chez l'enfant

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

Après l'administration de 2-8 mg/kg de fluconazole à des enfants âgés de 9 mois à 15 ans, une ASC d'environ 38 µg.h/mL a été trouvée par unités de dose de 1 mg/kg. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du fluconazole a été comprise entre 15 et 18 heures et le volume de distribution a été d'environ 880 mL/kg après l'administration de doses répétées.

Une demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole plus élevée, d'environ 24 heures, a été retrouvée après l'administration d'une dose unique. Cela est comparable à la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg IV à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge a été d'environ 950 mL/kg.

L'expérience du fluconazole chez le nouveau-né se limite à des études pharmacocinétiques chez des prématurés. L'âge moyen au moment de l'administration de la première dose était de 24 heures (extrêmes 9-36 heures) et le poids de naissance moyen était de 0,9 kg (extrêmes 0,75-1,10 kg) pour 12 prématurés d'âge gestationnel moyen d'environ 28 semaines. Sept patients ont terminé l'étude ; 5 perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole au maximum ont été administrées toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (heures) a été de 74 (extrêmes 44-185) au jour 1 et elle a diminué, avec le temps, à 53 (extrêmes 30-131) au jour 7 et à 47 (extrêmes 27-68) au jour 13.

L'aire sous la courbe (µg.h/mL) a été de 271 (extrêmes 173-385) au jour 1 et elle a augmenté à 490 (extrêmes 292-734) au jour 7 et diminué à 360 (extrêmes 167-566) au jour 13. Le volume de distribution (mL/kg) a été de 1 183 (extrêmes 1 070-1 470) au jour 1 et il a augmenté, avec le temps, à 1 184 (extrêmes 510-2 130) au jour 7 et à 1 328 (extrêmes 1 040-1 680) au jour 13.

Pharmacocinétique chez le sujet âgé

Une étude pharmacocinétique a été conduite chez 22 sujets, âgés de 65 ans et plus, traités par une dose orale unique de 50 mg de fluconazole. Dix de ces patients recevaient simultanément des diurétiques. La C_{max} a été de 1,54 µg/mL et elle a été atteinte 1,3 heure après la prise. L'ASC moyenne a été de 76,4 ± 20,3 µg.h/mL et la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 46,2 heures. Ces valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs correspondantes rapportées chez des volontaires sains jeunes de sexe masculin. La co-administration de diurétiques n'a modifié de manière significative ni l'ASC ni la C_{max}. De plus, les valeurs de la clairance de la créatinine (74 mL/min), du pourcentage de médicament retrouvé dans l'urine sous forme inchangée (0-24 h, 22 %) et de la clairance rénale du fluconazole (0,124 mL/min/kg) ont généralement été plus faibles chez les sujets âgés que chez les volontaires plus jeunes. L'altération de l'élimination du fluconazole chez les sujets âgés semble donc être liée à la réduction de la fonction rénale caractéristique de ce groupe.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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, était négatif au test de mutagénicité effectué sur 4 souches de *Salmonella typhimurium* et sur le système lymphatique L5178Y de la souris. Les études cytogénétiques *in vivo* (cellules de moelle osseuse de souris après l'administration orale de fluconazole) et *in vitro* (lymphocytes humains exposés au fluconazole à 1 000 µg/mL) n'ont montré aucune preuve de mutation chromosomique.

Toxicité sur la reproduction

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

Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à 5 ou 10 mg/kg ; des augmentations des anomalies anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassinet 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

Saccharose, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E171), gomme xanthane (E415), citrate de sodium, acide citrique anhydre, benzoate de sodium (E211), essence naturelle d'orange (contenant de l'huile essentielle d'orange et de la maltodextrine).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

La durée de conservation de la poudre pour suspension buvable est de 3 ans.

La durée de conservation de la suspension reconstituée est de 28 jours.

Suspension reconstituée : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, ne pas congeler.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon soigneusement fermé.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 60 mL en polyéthylène haute densité (PEHD), avec un bouchon de sécurité en plastique ou un bouchon en aluminium fileté contenant une poudre blanche à blanc cassé pour suspension buvable, devenant une suspension blanche à blanc cassé au goût d'orange après reconstitution.

Un flacon de capacité totale de 60 mL contient 24,4 g de poudre pour suspension buvable. Après reconstitution, le volume de la suspension est de 35 mL. Une cuillère-mesure de 5 ml est fournie avec le flacon de 60 mL.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions pour la reconstitution :

Poudre pour suspension buvable de 10 mg/mL dans un flacon de 60 mL : 35 mL de suspension après reconstitution :

Après reconstitution, la suspension reconstituée sera une suspension blanche à blanc cassé au goût d'orange.

1. Tapoter le flacon pour libérer la poudre.

2. Reconstituer en ajoutant 24 mL d'eau. D'abord, ajouter une petite quantité d'eau plate et agiter énergiquement. Ensuite, ajouter de l'eau jusqu'au niveau marqué (➔) sur le flacon (cela équivaut à ajouter au total 24 mL d'eau).

3. Bien agiter pendant 1 à 2 minutes pour obtenir une suspension homogène.

4. Après reconstitution, le volume utilisable est de 35 mL.

5. Inscrire la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 28 jours).

Instructions pour l'utilisation :

Agiter le flacon fermé contenant la suspension reconstituée avant chaque utilisation.

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

Toute suspension restante doit être éliminée dans les 28 jours suivant la reconstitution.

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

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE

6043046

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 02/02/2006

Date de dernier renouvellement : 02/02/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

22 Mars 2024.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A.