

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

12 décembre 2018

*fluconazole***OROFLUCO 150 mg, gélule**

B/1 (CIP : 34009 395 173 0 8)

Laboratoires MAJORELLE

Code ATC	J02AC01 (Antimycosiques à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« OROFLUCO est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :</p> <ul style="list-style-type: none">· candidoses vaginales aiguës ou récidivantes lorsqu'un traitement local n'est pas possible,· balanites candidosiques lorsqu'un traitement local n'est pas possible <p>OROFLUCO est indiqué chez l'adulte dans la prophylaxie de :</p> <ul style="list-style-type: none">· Récidive de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an). <p>Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antifongiques. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 24 juillet 2009 Rectificatif et teneur : Rectificatif de l'ANSM daté du 6 Juillet 2018. Ce rectificatif modifie le RCP et notamment le libellé de l'indication.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J02 Antimycosiques à usage systémique J02A Antimycosiques à usage systémique J02AC Dérivés triazolés J02AC01 Fluconazole

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité OROFLUCO (anciennement dénommée FLUCONAZOLE MAJORELLE) réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19/12/2013.

Cette spécialité est un **générique** de FLUCONAZOLE PFIZER 150 mg, gélule. A noter que le princeps n'a jamais été évalué par la Commission (non remboursable).

Dans son avis d'inscription¹ du 02/10/2013, la Commission a considéré que le SMR de FLUCONAZOLE MAJORELLE était modéré dans l'indication de l'AMM : «*Traitement des candidoses vaginales et périnéales aiguës et récidivantes* ».

Suite à l'harmonisation des AMM des spécialités à base de fluconazole prévue par l'article 30 de la directive européenne 2001/83/CE, une variation d'AMM incluant une modification du libellé d'indication a été approuvée par l'ANSM le 10 juillet 2018. Dans le libellé actuel, l'indication concernant les vaginites a été restreinte à « Candidoses vaginales aiguës ou récidivantes **lorsqu'un traitement local n'est pas possible** » et deux autres indications ont été ajoutées :

- Prophylaxie de récurrence de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an).
- Balanites candidosiques lorsqu'un traitement local n'est pas possible.

A noter que dans ses avis^{2,3} du 27/06/2018 et du 19/09/2018, la commission de la Transparence a attribué aux autres génériques de FLUCONAZOLE PFIZER (FLUCONAZOLE SANDOZ et BEAGYNE 150 mg, gélule) un SMR modéré et une ASMR V dans les indications de **traitement** :

- des candidoses vaginales aiguës ou récidivantes lorsqu'un traitement local n'est pas possible
- balanites candidosiques lorsqu'un traitement local n'est pas possible

considérant que le traitement des candidoses génitales repose sur l'application de nystatine (comprimés gynécologiques) ou d'imidazolés en topique durant 3 à 14 jours et qu'en cas d'échec du traitement local, un traitement général par fluconazole 150 mg en prise unique est envisagé. Il faut par ailleurs rechercher et équilibrer un diabète⁴.

¹ Avis CT du 2/10/2013 – FLUCONAZOLE MAJORELLE Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT13001_FLUCONAZOLE_MAJORELLE_Avis1_CT13001.pdf

² Avis CT du 27/06/2018 – FLUCONAZOLE SANDOZ Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16413_FLUCONAZOLE_SANDOZ_QD_INS_AVIS1_CT16413.pdf

³ Avis CT du 19/09/2018 – BEAGYNE

⁴ CMIT. Mycoses superficielles. In E.PILLY : ALINEA Plus Ed ; 20164 : pp496-498

La prophylaxie de récurrence de candidose vaginale étant exclue du périmètre d'indication des autres génériques (FLUCONAZOLE SANDOZ et BEAGYNE 150 mg, gélule), ce nouveau libellé d'indication n'a pour l'instant pas encore été évalué par la commission.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« OROFLUCO est indiqué dans les infections fongiques suivantes (voir rubrique 5.1 du RCP).

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

- candidoses vaginales aiguës ou récurrentes lorsqu'un traitement local n'est pas possible,
- balanites candidosiques lorsqu'un traitement local n'est pas possible

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

- Récurrence de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an).

Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.

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

03.2 Posologie

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

Adultes

Candidose génitale	- Candidose vaginale aiguë - Balanite candidosique	150 mg	Dose unique.
	- Traitement et prévention des candidoses vaginales récurrentes (4 épisodes par an ou plus).	150 mg tous les 3 jours à raison de 3 doses au total (J1, J4 et J7), suivis d'une dose d'entretien de 150 mg une fois par semaine	Dose d'entretien : 6 mois.

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

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

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique pour l'indication candidoses génitales n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles pour d'autres indications pédiatriques sont décrites dans la rubrique 4.8 du RCP. Si le traitement est impératif chez l'adolescent (de 12 à 17 ans), la posologie est celle recommandée chez l'adulte. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

▀ **Traitement des candidoses vaginales aiguës ou récidivantes**

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

Concernant la restriction d'indication « lorsqu'un traitement local n'est pas possible », le laboratoire n'a pas fourni de données d'efficacité supplémentaires.

▀ **Traitement des balanites candidosiques**

Le laboratoire n'a pas fourni de données d'efficacité.

▀ **Prophylaxie de récurrence de candidose vaginale (≥4 épisodes/an).**

Les données concernant le traitement prophylactique ont déjà été évaluées par la commission dans son avis précédent relatif à la demande d'inscription¹. Pour rappel, l'efficacité du fluconazole dans le traitement des candidoses vaginales récidivantes per os a été évaluée par l'intermédiaire d'une méta-analyse⁵ : « Cette méta-analyse comparant le fluconazole au placebo a conclu à une différence significative en faveur du fluconazole administré par voie orale dans le traitement des vulvovaginites récidivantes à *Candida*. ». La posologie utilisée dans les études de cette méta-analyse était d'une prise par semaine pendant 6 mois et correspondait à l'indication de prophylaxie. Cette posologie hebdomadaire ne figurant pas dans l'AMM initiale a désormais été intégrée à l'AMM actuelle (rectificatif du 6 juillet 2018).

04.2 Tolérance

▀ Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

▀ Depuis l'avis précédent de la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (annexe 1). Les rubriques principalement modifiées ont été les suivantes : « Indications thérapeutiques » « Posologie et mode d'administration » « Contre-indications » « Mises en garde spéciales et

⁵ Rosa MI et al. weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis : a systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 ;167:132-6

précautions d'emploi » « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » « Fertilité, grossesse et allaitement » « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines » « Effets indésirables » « Surdosage » « Propriétés pharmacodynamiques » « Propriétés pharmacocinétiques » « Données de sécurité préclinique ».

▀ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité OROFLUCO, 150 mg gélule est estimé à 283 471 prescriptions. Les principaux prescripteurs étaient les gynécologues (68%) et médecins généralistes (32%).

Données de vente (présentées par le laboratoire)

Selon le laboratoire, le cumul des ventes sur les 12 derniers mois jusqu'à mars 2018 était de 573 790 boîtes.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les candidoses génitales et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Traitement des candidoses vaginales aiguës et balanites candidosiques

Le traitement des candidoses génitales repose sur l'application de nystatine (comprimés gynécologiques) ou d'imidazolés **en topique** durant 3 à 14 jours. En cas d'échec du traitement local, un traitement général par fluconazole 150 mg en prise unique est envisagé. Il faut par ailleurs rechercher et équilibrer un diabète⁶.

Traitement et prophylaxie des candidoses vaginales récidivantes

Les recommandations^{7,8,9} actuelles préconisent un traitement hebdomadaire d'entretien par fluconazole 150 mg durant 6 mois, après une phase d'induction d'une durée de 7 à 14 jours par dérivés azolés en voie locale ou orale.

Depuis l'avis précédent de la Commission, en date du 2 octobre 2013, la place d'OROFLUCO 150 mg (ex FLUCONAZOLE MAJORELLE 150 mg) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁶ CMIT. Mycoses superficielles. In E.PILLY : ALINEA Plus Ed ; 20164 : pp496-498

⁷ Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis : 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Disponible en ligne : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/candidiasis/>

⁸ 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Disponible en ligne : <https://www.cdc.gov/std/tg2015/candidiasis.htm>

⁹ Vulvovaginite : Dépistage et prise en charge de la trichomonase, de la candidose vulvovaginale et de la vaginose bactérienne, Mars 2015 Disponible en ligne : <https://sogc.org/wp-content/uploads/2015/03/gui320CPG1503F.pdf>

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les candidoses génitales (vaginites et balanites) aiguës et candidoses vaginales récidivantes peuvent induire une gêne importante (douleur, prurit) voire une altération notable de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des vaginites et balanites candidosiques aiguës et préventif des candidoses vaginales récidivantes (4 épisodes par an ou plus).
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives remboursables à cette spécialité, notamment d'autres antifongiques administrés par voie vaginale (dérivés imidazolés) et d'autres spécialités de fluconazole 150 mg administrées par voie orale.
- ▶ Cette spécialité est un traitement curatif de seconde intention des candidoses génitales (vaginites et balanites) aiguës, en cas d'échec ou d'impossibilité d'un traitement local. Il s'agit d'un traitement de première intention en prophylaxie des candidoses vaginales récidivantes (4 épisodes par an ou plus).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité OROFLUCO, 150 mg gélule **est modéré** dans les indications et aux posologies de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de la spécialité OROFLUCO, 150 mg gélule sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le nouveau libellé des indications et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

▶ Conditionnements

Le conditionnement en dose unique n'est pas adapté à l'indication de prophylaxie.

La commission demande la mise à disposition de conditionnements mieux adaptés à l'usage prophylactique.

▶ Autre demande

La commission souhaite une harmonisation des AMM des spécialités à base de fluconazole 150 mg.

06 ANNEXE

Résumé des Caractéristiques du Produit – version de 05/2013	Résumé des Caractéristiques du Produit – version de 07/2018
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>FLUCONAZOLE MAJORELLE 150 mg, gélule</p>	<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>OROFLUCO 150 mg, gélule</p>
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Le fluconazole dosé à 150 mg est indiqué pour le traitement des candidoses vaginales et périnéales aiguës et récurrentes.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>OROFLUCO est indiqué dans les infections fongiques suivantes (voir rubrique 5.1).</p> <p>OROFLUCO est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidoses vaginales, aiguës ou récurrentes ; lorsqu'un traitement local n'est pas possible. • Balanite candidosique lorsqu'un traitement local n'est pas possible. <p>OROFLUCO est indiqué chez l'adulte dans la prophylaxie de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Récidive de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an). <p>Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Chez l'adulte</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>La dose devra être basée sur la nature et la sévérité de l'infection fongique. Le traitement des infections nécessitant des administrations répétées doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les analyses de laboratoire indiquent que l'infection fongique active a régressé. Une période inadéquate de traitement peut entraîner la récurrence de l'infection active.</p> <p><u>Adultes</u></p>

Dans les candidoses vaginales et périnéales aiguës et récidivantes: le fluconazole est prescrit en dose unique de 150 mg.

Candidose génitale	- Candidose vaginale aiguë - Balanite candidosique	150 mg	Dose unique.
	- Traitement et prévention des candidoses vaginales récidivantes (4 épisodes par an ou plus).	150 mg tous les 3 jours à raison de 3 doses au total (J1, J4 et J7), suivis d'une dose d'entretien de 150 mg une fois par semaine	Dose d'entr 6 mois.

Chez le sujet âgé

Aucun ajustement de posologie en fonction de la clairance de la créatinine n'est nécessaire dans le traitement à dose unique.

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

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

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

Insuffisance hépatique

Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées, le fluconazole doit donc être administré avec prudence

	<p>chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>La sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique pour l'indication candidoses génitales n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles pour d'autres indications pédiatriques sont décrites dans la rubrique 4.8. Si le traitement est impératif chez l'adolescent (de 12 à 17 ans), la posologie est celle recommandée chez l'adulte.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Les gélules doivent être avalées entières, au cours ou en dehors des repas.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Le fluconazole NE DOIT PAS ETRE ADMINISTRE dans les cas suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> hypersensibilité au fluconazole et/ou à d'autres dérivés azolés, <input type="checkbox"/> grossesse et allaitement (cf. Grossesse et allaitement), <input type="checkbox"/> en association avec: <ul style="list-style-type: none"> • le cisapride, • le pimozide. <p>(Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)</p> <p>Le fluconazole EST GENERALEMENT DECONSEILLE en association avec l'halofantrine (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés azolés, ou à des excipients (voir rubrique 6.1).</p> <p>La coadministration avec la terfénadine est contre-indiquée chez les patients traités par fluconazole à doses répétées supérieures ou égales à 400 mg par jour sur la base des résultats d'une étude d'interaction à doses répétées. La coadministration 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).</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Enfant: les données disponibles sont trop limitées pour recommander son emploi.</p> <p>Chez les patients présentant des atteintes connues hépatiques et/ou rénales ainsi que lorsqu'une pathologie sévère est associée, une surveillance des tests hépatiques est conseillée; l'arrêt du fluconazole sera envisagé en cas</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Système rénal</u></p> <p>Le fluconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).</p> <p><u>Insuffisance surrénale</u></p> <p>Le kétoconazole est connu pour provoquer une insuffisance surrénale qui peut également s'observer avec le fluconazole, même si les cas sont rares.</p> <p>L'insuffisance surrénale liée à un traitement concomitant par prednisone, voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ».</p> <p><u>Système hépatobiliaire</u></p> <p>Le fluconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.</p> <p>Le fluconazole est associé à de rares cas de toxicité hépatique grave parfois</p>

d'aggravation d'une anomalie préalable des tests hépatiques.

Le patient devra être informé qu'en cas de survenue de symptômes évocateurs d'atteinte hépatique grave (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements, ictère) le traitement par fluconazole devra être immédiatement arrêté et qu'il devra consulter un médecin.

Les azolés, dont le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Dans les études de surveillance post-marketing chez des patients traités par fluconazole, de rares cas d'allongement de l'intervalle QT ainsi que des torsades de pointes ont été rapportés.

Ces notifications font état de patients présentant des pathologies lourdes et de nombreux autres facteurs de risque notamment un allongement congénital du QT, des désordres électrolytiques ou certains traitements associés susceptibles d'y contribuer.

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. 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 fluconazole. Ces cas incluent des patients gravement malades avec des facteurs de risque confondants multiples, comme une cardiopathie structurale, des anomalies électrolytiques et des associations médicamenteuses susceptibles d'y contribuer.

Le fluconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions proarythmogènes potentielles. La coadministration 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. 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

Le fluconazole devra être administré avec précaution chez les patients présentant des conditions pro-arythmogènes.

Une surveillance clinique particulière s'impose chez les patients ayant préalablement présenté une réaction cutanée associée à la prise de fluconazole ou un autre dérivé azolé. Le patient devra être informé qu'en cas de survenue de lésions bulleuses, le fluconazole devra être immédiatement arrêté et qu'il devra consulter un médecin le plus rapidement possible.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est ~~déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.~~

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques

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

~~Le fluconazole exerce une activité très spécifique sur les enzymes dépendant du cytochrome P450 d'origine fongique.~~

Associations contre-indiquées

+ Cisapride

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

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

Terfénadine

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

Excipients

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

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110, jaune orangé – S) et peut provoquer des réactions allergiques.

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

+ Pimozide

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

Associations déconseillées

+ Halofantrine

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 coadministration de fluconazole et d'astémizole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

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

Erythromycine : L'utilisation concomitante de fluconazole et d'érythromycine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. La coadministration 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

+ Antifongiques azolés

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

~~Si cela est possible, interrompre l'antifongique azolé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.~~

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Rifampicine

~~Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'azolé antifongique).~~

~~Espacer les prises des deux anti-infectieux, surveiller la concentration plasmatique de l'azolé antifongique et adapter éventuellement la posologie.~~

Aucune modification de l'absorption du fluconazole pouvant avoir des conséquences cliniques ne s'est produite au cours des études d'interaction avec l'alimentation, la cimétidine, les anti-acides, une irradiation corporelle totale dans les greffes de moelle.

Diurétiques: Une augmentation des taux plasmatiques (40 %) du fluconazole a été observée chez le sujet volontaire sain, recevant simultanément de l'hydrochlorothiazide. Bien qu'elle ne puisse être exclue, cette augmentation ne nécessite pas d'ajustement posologique du fluconazole chez les patients sous diurétiques.

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 coadministration 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

Effet d'autres médicaments sur le fluconazole

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

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

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

Effet du fluconazole sur d'autres médicaments

Le fluconazole est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme 2C9 du CYP450 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19. Outre les interactions observées/documentées citées ci-dessous, il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C9 ou le CYP3A4 en cas d'administration concomitante avec le fluconazole. Par conséquent, ces associations doivent être administrées avec prudence et le patient doit être étroitement surveillé. L'effet inhibiteur du fluconazole sur les enzymes peut persister 4 à 5 jours après la fin du traitement par le fluconazole, en raison de la longue demi-vie (t_{1/2}) du fluconazole (voir rubrique 4.3).

+ Alfentanil

~~Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.~~

Adapter la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par le fluconazole.

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR: adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le fluconazole ~~et 8 jours après son arrêt.~~

+ Triazolam

Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du triazolam pendant le traitement par le fluconazole.

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

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

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

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

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

+ Ciclosporine, tacrolimus

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (inhibition de son métabolisme) ~~et de la créatininémie.~~

Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.

+ Névirapine

~~Doublement des concentrations de névirapine avec risque d'augmentation de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie névirapine.~~

+ Phénytoïne

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne pouvant atteindre

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 en cas de prise concomitante de fluconazole et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4, tels que l'atorvastatine et la simvastatine, ou par le CYP2C9, tels que la fluvastatine. Si un traitement concomitant est nécessaire, les symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et les concentrations de créatinine kinase doivent être surveillés. Le traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu si les concentrations de créatinine kinase augmentent significativement ou en cas de diagnostic ou de suspicion de myopathie/rhabdomyolyse.

Olaparib : Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme le fluconazole, augmentent les concentrations plasmatiques de l'olaparib ; l'utilisation

des valeurs toxiques. Mécanisme invoqué: inhibition du métabolisme hépatique de la phénytoïne.

Surveillance clinique étroite, dosage des concentrations plasmatiques de phénytoïne et adaptation éventuelle de sa posologie pendant le traitement par le fluconazole et après son arrêt.

+ Rifabutine

Risque d'augmentation des effets indésirables de la rifabutine (uvéites): augmentation de ses concentrations plasmatiques et de celles de son métabolite actif.

Surveillance clinique régulière.

+ Sulfamides hypoglycémiantes

Augmentation du temps de demi-vie du sulfamide avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques.

Prévenir le patient du risque d'hypoglycémie, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter la posologie du sulfamide pendant le traitement par le fluconazole.

+ Théophylline (base et sels) et aminophylline

Augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage (diminution de la clairance de la théophylline).

Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par le

concomitante n'est pas recommandée. Si l'association ne peut pas être évitée, limiter la dose d'olaparib à 200 mg, deux fois par jour.

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

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

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

Sirolimus : Le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques de sirolimus, vraisemblablement par inhibition du métabolisme du sirolimus par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine P.

Cette association peut être utilisée avec un ajustement de la posologie du sirolimus en fonction de son effet et de sa concentration.

Tacrolimus : Le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale par inhibition du métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 dans les intestins. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse. L'augmentation des taux de tacrolimus a été associée à une néphrotoxicité. La posologie du tacrolimus administré par voie orale doit être diminuée en fonction de la concentration de tacrolimus.

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

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 Cmax et l'ASC du flurbiprofène ont augmenté de 23 % et 81 % respectivement lors d'une coadministration avec le fluconazole *versus* une administration de flurbiprofène seul. De même, la Cmax et l'ASC de l'isomère pharmacologiquement actif [S-(+)-ibuprofène] ont

fluconazole et après son arrêt.

~~Bien qu'il n'ait pas été conduit d'études d'interaction entre le fluconazole et la zidovudine et/ou la pentamidine, ces médicaments ont été utilisés simultanément chez des patients atteints du SIDA sans qu'aucune différence significative dans l'incidence des effets indésirables n'ait été relevée.~~

Associations à prendre en compte

+ Contraceptifs hormonaux

Trois études de pharmacocinétique associant un contraceptif oral à l'administration de doses multiples de fluconazole ont été réalisées.

Aucune modification significative du taux d'hormones a été constatée chez les patients traitées à 50 mg de fluconazole; cependant à une dose journalière de 200 mg, l'AUC de l'éthinyl estradiol et de la noréthindrone était augmentée respectivement de 40 % et de 24 %.

~~Dans une étude à 300 mg par jour de fluconazole, l'AUC de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone était augmentée respectivement de 24 % et de 13 %.~~

Ainsi, l'utilisation à dose multiple du fluconazole à ces doses n'a pas entraîné de changement de l'efficacité du contraceptif associé par voie orale.

~~En l'absence d'études cliniques, l'association du fluconazole avec des bases xanthiques et l'INH doit être prudente: un suivi clinique voire biologique est alors nécessaire.~~

augmenté de respectivement 15 % et 82 % lors d'une coadministration 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 Cmin de 128%. En cas de coadministration, 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 Cmax du saquinavir d'environ 50 % et de 55 % respectivement, suite à l'inhibition du métabolisme hépatique du saquinavir par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine-P. L'interaction avec le saquinavir / ritonavir n'a pas été étudiée et pourrait être plus marquée. Un ajustement de la posologie du saquinavir peut être nécessaire.

Sulfamides hypoglycémiantes : Le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfamides hypoglycémiantes 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 hypoglycémiantes 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.

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

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

Voriconazole (Inhibiteurs de CYP2C9 et CYP3A4) : L'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures le 1^e jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1^e jour, puis 200 mg toutes les 24 h pendant 4 jours) à 8 sujets mâles sains a conduit à une augmentation de la C_{max} et AUC₀₋₂₄ du voriconazole en moyenne de respectivement 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) et 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). La réduction de dose et / ou de la fréquence de voriconazole et de fluconazole qui aurait éliminé cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des événements indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé de manière séquentielle après le fluconazole.

Zidovudine : Le fluconazole augmente la C_{max} et l'AUC 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.

Ivacaftor : L'association à l'ivacaftor, un 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 à 150 mg une fois par jour est recommandée chez les patients prenant de façon concomitante des inhibiteurs modérés du CYP3A, tels que le fluconazole et l'érythromycine.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

~~Les études expérimentales chez l'animal ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un effet tératogène et dans l'espèce humaine les données sont insuffisantes pour préciser le risque. Par conséquent, la prescription du fluconazole est contre-indiquée pendant la grossesse sauf chez les patientes présentant des infections fongiques sévères ou potentiellement létales chez lesquelles le fluconazole peut alors être utilisé si l'on considère que le bénéfice attendu est supérieur au risque pour le fœtus. Chez la femme en âge de procréer des moyens efficaces de contraception devront être instaurés.~~

Allaitement

~~Les concentrations de fluconazole retrouvées dans le lait sont similaires à celles du plasma, le fluconazole est donc contre-indiqué pendant la période d'allaitement.~~

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des données sur quelques centaines de femmes enceintes traitées par des doses standard (< 200 mg/jour) de fluconazole, administré en une seule prise ou en prises répétées pendant le premier trimestre, n'ont pas montré d'effets indésirables sur le fœtus.

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

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

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

Sans objet.

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

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

4.8. Effets indésirables

~~Les effets gastro-intestinaux et cutanés sont les effets indésirables les plus couramment rencontrés.~~

4.8. Effets indésirables

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

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par fluconazole 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), inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	
Affections hématologiques et du		Anémie	Agr leur

Troubles sanguins et du système lymphatique: leucopénies (neutropénies, agranulocytose), thrombopénies.

Troubles du système immunitaire: réactions anaphylactiques.

Troubles du système nerveux: céphalées pouvant être éventuellement liées au produit.

Troubles cardiaques: de rares cas d'allongement de l'intervalle QT et torsades

système lymphatique			thrombocytopénie neutropénie
Affections du système immunitaire			Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit.	Hypercholestérol 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			Torsade de point rubrique 4.4), Allongement de l'intervalle QT rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées	Constipation dyspepsie, flatulences, bouche sèche	
Affections hépatobiliaires	Augmentation de l'alanine aminotransférase (voir rubrique 4.4), Augmentation de l'aspartate aminotransférase (voir rubrique 4.4), Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (voir rubrique 4.4)	Cholestase (voir rubrique 4.4), ictère (voir rubrique 4.4), Augmentation de la bilirubine (voir rubrique 4.4)	Insuffisance hépa- (voir rubrique 4.4) hépatocellulaire (voir rubrique 4.4), hémolyse rubrique 4.4), lésions 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,	Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (voir rubrique 4.4), syndrome de Ste- venson (voir rubrique 4.4) Johnson (voir rubrique 4.4)

de pointes ([cf. 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi](#)).

Troubles gastro-intestinaux: nausées, flatulence, douleurs abdominales, diarrhées.

Troubles hépato-Biliaires: augmentation des transaminases hépatiques généralement réversibles à l'arrêt du traitement, des atteintes hépatiques sévères éventuellement associées à des taux sériques élevés de fluconazole ([cf. Mises en garde et Précautions d'emploi](#)), d'évolution parfois fatale, ont été exceptionnellement rapportées.

Troubles de la peau et des tissus: rashes, réactions cutanées sévères à type de toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, en particulier au cours du SIDA). Des cas d'alopécies généralement réversibles ont été rapportés.

		hypersudation	4.4), pustulose exanthématique généralisée (voir 4.4), dermatite exfoliative, œdème, œdème de la face, alopecie
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, malaise, asthénie, fièvre	

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage le traitement est symptomatique avec des soins adaptés et un lavage gastrique si nécessaire. Le fluconazole est en grande partie éliminé dans les urines; son élimination est favorisée par une diurèse provoquée. Une séance d'hémodialyse de 3 heures permet d'abaisser d'environ 50 % les taux plasmatiques.

4.9. Surdosage

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **ANTIMYCOSIQUES** **A** **USAGE**

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 1

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **ANTIMYCOSIQUES** **A** **USAGE**

22/28

SYSTEMIQUE,
Code ATC: J02AC01.
(J: Anti-infectieux)

Le fluconazole est un agent antifongique bistriazolé utilisable par voie orale.

Le fluconazole agit en inhibant la biosynthèse de l'ergostérol d'origine fongique. Il est plus spécifique de la synthèse des stérols des champignons que de celle des stérols des mammifères.

Paragraphe ci-dessous en section 4.5 dans la version de 2013 (mentionnés ici pour comparaison des informations du RCP)

[...]

Les études d'interaction à doses multiples de fluconazole n'ont montré:

à la posologie de 50 mg/jour, aucune modification de la cinétique des œstrogènes chez la femme;

à la posologie de 200 à 400 mg/jour chez le sujet mâle volontaire sain, aucune conséquence sur le taux d'hormones stéroïdiennes ou sur la réponse du test de stimulation à l'ACTH.

Les études d'interaction avec l'antipyrine indiquent que son métabolisme n'est pas affecté par le fluconazole administré à dose unique ou à doses répétées.

L'activité *in vivo* du fluconazole paraît nettement plus marquée que ne le laissent éventuellement prévoir les tests *in vitro*.

SYSTEMIQUE, dérivé triazolé
Code ATC: J02AC01.
(J: Anti-infectieux)

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 à la posologie de 200 mg à 400 mg par jour n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse induite par l'ACTH chez des volontaires sains de sexe masculin. Les études d'interaction avec l'antipyrine montrent que des doses uniques ou répétées de fluconazole 50 mg n'influencent pas le métabolisme de l'antipyrine.

Sensibilité *in vitro*

In vitro, le fluconazole montre une activité antifongique vis-à-vis de la plupart des espèces les plus fréquentes de *Candida* (dont *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* présente un large spectre de sensibilité tandis que *C. krusei* est résistant au fluconazole.

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

Relation Pharmacocinétique/Pharmacodynamie (PK/PD)

Dans les études chez l'animal, une corrélation a été observée entre les valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et l'efficacité sur des mycoses expérimentales dues à *Candida* spp. Dans les études chez l'homme, une relation quasi linéaire 1/1 a été observée entre l'ASC et la dose de fluconazole. Il existe également une relation directe bien qu'imparfaite entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique favorable dans la candidose buccale et, dans une moindre mesure, dans la candidémie. Ce type de succès clinique est moins

Espèces habituellement sensibles

Candida et en particulier *albicans*

Cryptococcus neoformans

Espèces habituellement résistantes

Candida kruzei

Dermatophytes (*microsporum*, *trichophyton*)

Aspergillus sp.

probable pour des infections dues à des souches présentant une CMI plus élevée au fluconazole.

Mécanisme(s) de résistance

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

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

Concentrations critiques (selon l'EUCAST)

Sur la base des analyses des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), de la sensibilité in vitro et de la réponse clinique, l'EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) a établi des concentrations critiques de fluconazole pour les espèces de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007-version 2)). Ces concentrations critiques ont été réparties en concentrations critiques non liées à une espèce, qui ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et qui sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques, et en concentrations critiques liées à une espèce pour les espèces les plus fréquemment associées aux infections humaines. Ces concentrations critiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Antifongique	Concentrations critiques liées à une espèce (S<= / R>)				
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida kruzei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
Fluconazole	2/4	IE	--	2/4	2/4

S = sensible, R = résistant

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

spécifique.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose:

~~□ après administration de 200 mg de fluconazole, la C_{max} est de 4,6 mg/l et les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre au 15^{ème} jour sont de 10 mg/l.~~

~~□ après administration de 400 mg de fluconazole, la C_{max} est de 9 mg/l et les concentrations plasmatiques obtenues à l'état d'équilibre au 15^{ème} jour sont de 18 mg/l.~~

Après administrations répétées de la dose quotidienne habituelle, 90 % des taux observés à l'état d'équilibre sont atteints au jour 4-5.

L'administration d'une dose de charge le 1^{er} jour représentant 2 fois la dose quotidienne habituelle permet d'obtenir, le 2^{ème} jour, des taux équivalents à 90% des taux observés à l'état d'équilibre.

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés.

Les concentrations salivaires et les sécrétions bronchiques sont voisines des concentrations plasmatiques. Chez les patients présentant une méningite d'origine fongique, les taux dans le LCR sont équivalents à 80 % environ des taux sanguins.

Le volume apparent de distribution est voisin de celui de l'eau corporelle totale (0,6-0,7 l/kg). La liaison aux protéines est faible (12%).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

[...]

Distribution

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

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

Des concentrations élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, l'épiderme et le derme et les glandes sudoripares eccrines. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. A la dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours a été de 73 µg/g et, 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g. A la dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée au jour 7 était de 23,4 µg/g et 7 jours après la seconde dose, elle était encore de 7,1 µg/g.

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

Biotransformation

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

Élimination[...]

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet l'administration de doses

La demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures. Le fluconazole s'élimine essentiellement par voie rénale et 80 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée.

Le fluconazole est faiblement métabolisé (11% de la dose administrée sont retrouvés sous forme de métabolites dans les urines) et sa posologie ne semble pas devoir être modifiée au cours des hépatopathies.

La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. En conséquence, la dose journalière sera réduite chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 50 ml/min. Le fluconazole est hémodialysé avec une diminution de près de 50% de la concentration sérique après environ 3 heures d'hémodialyse.

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 [...]

Pharmacocinétique chez l'enfant

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

Après l'administration de 2-8 mg/kg de fluconazole à des enfants âgés de 9 mois à 15 ans, une ASC d'environ 38 µg.h/ml a été trouvée par unités de dose de 1 mg/kg. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du fluconazole a été comprise entre 15 et 18 heures et le volume de distribution a été d'environ 880 ml/kg après l'administration de doses répétées. Une demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole plus élevée, d'environ 24 heures, a été retrouvée après l'administration d'une dose unique. Cela est comparable à la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg IV à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge a été d'environ 950 ml/kg.

L'expérience du fluconazole chez le nouveau-né se limite à des études pharmacocinétiques chez des prématurés. L'âge moyen au moment de l'administration de la première dose était de 24 heures (extrêmes 9-36 heures) et le poids de naissance moyen était de 0,9 kg (extrêmes 0,75-1,10 kg) pour 12 prématurés d'âge gestationnel moyen d'environ 28 semaines. Sept patients ont terminé l'étude ; 5 perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole au maximum ont été administrées toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (heures) a été de 74 (extrêmes 44-185) au jour 1 et elle a diminué, avec le temps, à 53 (extrêmes 30-131) au jour 7 et à 47 (extrêmes 27-68) au jour 13. L'aire sous la courbe (µg.h/ml) a été de 271 (extrêmes 173-385) au jour 1 et elle a augmenté à 490 (extrêmes 292-734) au jour 7 et diminué à 360 (extrêmes 167-566) au jour 13. Le volume de distribution (ml/kg) a été de 1183 (extrêmes 1070-1470) au jour 1 et il a augmenté, avec le temps, à 1184 (extrêmes 510-2130) au jour 7 et à 1328 (extrêmes 1040-1680) au jour 13.

Pharmacocinétique chez le sujet âgé

Une étude pharmacocinétique a été conduite chez 22 sujets, âgés de 65 ans et plus, traités par une dose orale unique de 50 mg de fluconazole. Dix de ces patients recevaient simultanément des diurétiques. La Cmax a été de 1,54 µg/ml

et elle a été atteinte 1,3 heure après la prise. L'ASC moyenne a été de $76,4 \pm 20,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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 coadministration de diurétiques n'a modifié de manière significative ni l'ASC ni la Cmax. 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

Sans objet.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Cancérogenèse

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

Toxicité sur la reproduction

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

Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à 5 ou 10 mg/kg ; des augmentations des anomalies anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassin rénal) et des retards d'ossification ont été observés aux doses de 25 et 50 mg/kg et plus. Aux doses comprises entre 80 mg/kg et 320 mg/kg, il y a eu une augmentation de la mortalité embryonnaire chez les rats et des anomalies fœtales à type de côtes déformées, fente palatine et ossification crânio-faciale anormale.

Le début de la parturition a été légèrement retardé à 20 mg/kg par voie orale et une dystocie ainsi qu'un prolongement de la parturition ont été observés chez quelques mères à 20 mg/kg et 40 mg/kg par voie intraveineuse. Les troubles de

	<p>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'oestrogènes 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).</p>
<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 1 gélule sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) 50 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium) 100 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)</p>	<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 1 gélule sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 4 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 6 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 7 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 14 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 30 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>
<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <ul style="list-style-type: none"> • 395 173-0 ou 34009 395 173 0 8: 1 gélule sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). • 575 401-1 ou 34009 575 401 1 1: 100 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). • 575 402-8 ou 34009 575 402 8 9: 50 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). 	<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <ul style="list-style-type: none"> • 34009 395 173 0 8 : 1 gélule sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). • 34009 301 077 3 7 : 4 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). • 34009 301 077 1 3 : 6 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). • 34009 550 381 4 6 : 7 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). • 34009 550 381 5 3 : 14 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). • 34009 550 381 6 0 : 30 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).