

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fluconazole Viatris 50 mg gélules
Fluconazole Viatris 100 mg gélules
Fluconazole Viatris 150 mg gélules
Fluconazole Viatris 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fluconazole Viatris 50 mg gélules
Chaque gélule contient 50 mg de fluconazole.

Excipients à effet notoire :
Chaque gélule contient 16,6 mg de lactose monohydraté.

Fluconazole Viatris 100 mg gélules
Chaque gélule contient 100 mg de fluconazole.

Excipients à effet notoire :
Chaque gélule contient 33,2 mg de lactose monohydraté.

Fluconazole Viatris 150 mg gélules
Chaque gélule contient 150 mg de fluconazole.

Excipients à effet notoire :
Chaque gélule contient 49,8 mg de lactose monohydraté.
Chaque gélule contient 0,21 mg de jaune orangé S (E110).

Fluconazole Viatris 200 mg gélules
Chaque gélule contient 200 mg de fluconazole.

Excipients à effet notoire :
Chaque gélule contient 66,4 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Fluconazole Viatris 50 mg gélules
Gélule vert-blanc, taille numéro 2

Fluconazole Viatris 100 mg gélules
Gélule chamois, taille numéro 1

Fluconazole Viatris 150 mg gélules
Gélule jaune, taille numéro 0

Fluconazole Viatris 200 mg gélules
Gélule blanche, taille numéro 0

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fluconazole Viatris est indiqué dans les infections fongiques suivantes (voir rubrique 5.1) :

Fluconazole Viatris est indiqué chez les adultes pour le traitement des affections suivantes :

- Méningite cryptococcique (voir rubrique 4.4).
- Coccidioïdomycose (voir rubrique 4.4).
- Candidose invasive.
- Candidose muqueuse, notamment candidose oropharyngée, œsophagienne, candidurie et candidose mucocutanée chronique.
- Candidose chronique orale atrophique (stomatite liée aux prothèses dentaires) si l'hygiène dentaire ou un traitement topique sont insuffisants.
- Candidose vaginale, aiguë ou récurrente; lorsqu'un traitement local est inapproprié.
- Balanite candidosique lorsqu'un traitement local est inapproprié.
- Dermatomycose, notamment *tinea pedis* (épidermophytie plantaire), *tinea corporis* (trichophytie des parties découvertes du corps), *tinea cruris* (eczéma marginé de Hebra), *tinea versicolor* et candidoses dermiques lorsqu'un traitement systémique est indiqué.
- *Tinea unguium* (onychomycose) lorsque d'autres agents ne sont pas considérés comme appropriés.

Fluconazole Viatris est indiqué chez les adultes pour la prophylaxie des affections suivantes :

- Rechute de la méningite cryptococcique chez des patients à haut risque de récurrence.
- Rechute de la candidose oropharyngée ou œsophagienne chez des patients infectés par le VIH à haut risque de récurrence.
- Pour réduire l'incidence d'une candidose vaginale récurrente (4 épisodes ou plus par an).
- Prophylaxie des infections candidosiques chez des patients avec neutropénie prolongée (par ex., les patients présentant des affections malignes hématologiques recevant une chimiothérapie ou les patients recevant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1)).

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

Fluconazole Viatris est utilisé pour le traitement de la candidose muqueuse (oropharyngée, œsophagienne), de la candidose invasive, de la méningite cryptococcique et pour la prophylaxie des infections candidosiques chez les patients immunocompromis. Fluconazole Viatris peut être utilisé comme traitement d'entretien pour prévenir la rechute de la méningite cryptococcique chez les enfants à haut risque de récurrence (voir rubrique 4.4).

Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens de laboratoire: cependant, dès que les résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être adapté en conséquence.

Il faut tenir compte des directives officielles relatives à l'utilisation appropriée des antifongiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de fluconazole est basée sur la nature et la sévérité de l'infection fongique. Le traitement des infections nécessitant des doses multiples doit se poursuivre jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les tests de laboratoire indiquent que l'infection fongique active a disparu. Une durée de traitement inadéquate peut entraîner la récurrence de l'infection active.

Adultes

<u>Indications</u>		<u>Posologie</u>	<u>Durée du traitement</u>
Cryptococcose	- Traitement de la méningite cryptococcique.	Dose de charge : 400 mg le Jour 1 Dose ultérieure : 200 mg à 400 mg une fois par jour	Habituellement au moins 6 à 8 semaines. Dans les infections potentiellement létales, la dose journalière peut être augmentée jusqu'à 800 mg.
	- Traitement d'entretien pour prévenir une rechute de la méningite cryptococcique chez des patients à haut risque de récurrence.	200 mg une fois par jour	Indéfiniment à une dose journalière de 200 mg.
Coccidioïdomycose		200 mg à 400 mg une fois par jour	De 11 mois à 24 mois ou plus en fonction du patient. On peut envisager 800 mg par jour pour certaines infections, en particulier pour l'infection méningée.
Candidose invasive		Dose de charge : 800 mg le Jour 1 Dose ultérieure : 400 mg une fois par jour	En général, la durée de traitement recommandée pour la candidémie est de 2 semaines après la première culture de sang négative et la disparition des signes et symptômes attribuables à la candidémie.

Traitement de la candidose muqueuse	- Candidose oropharyngée	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le Jour 1 Dose ultérieure : 100 mg à 200 mg une fois par jour	7 à 21 jours (jusqu'à ce que la candidose oropharyngée soit en rémission). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients dont la fonction immunitaire est sévèrement compromise.
	- Candidose œsophagienne	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le Jour 1 Dose ultérieure : 100 mg à 200 mg une fois par jour	14 à 30 jours (jusqu'à ce que la candidose œsophagienne soit en rémission). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients dont la fonction immunitaire est sévèrement compromise.
	- Candidurie	200 mg à 400 mg une fois par jour	7 à 21 jours. Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients dont la fonction immunitaire est sévèrement compromise.
	- Candidose chronique atrophique	50 mg une fois par jour	14 jours
	- Candidose mucocutanée chronique	50 mg à 100 mg une fois par jour	Jusqu'à 28 jours. Périodes plus longues en fonction à la fois de la sévérité de l'infection ou de la compromission immunitaire sous-jacente et de l'infection.
Prévention de la rechute de la candidose muqueuse chez des patients infectés par le VIH à haut risque de récurrence	- Candidose oropharyngée	100 mg à 200 mg une fois par jour ou 200 mg 3 fois par semaine	Une période indéfinie pour les patients avec immunosuppression chronique
	- Candidose œsophagienne	100 mg à 200 mg une fois par jour ou 200 mg 3 fois par semaine	Une période indéfinie pour les patients avec immunosuppression chronique

Candidose génitale	- Candidose vaginale aiguë - Balanite candidosique	150 mg	Dose unique
	- Traitement et prophylaxie de la candidose vaginale récurrente (4 épisodes ou plus par an).	150 mg tous les 3 jours pour un total de 3 doses (jours 1, 4 et 7), suivis d'une dose d'entretien de 150 mg une fois par semaine	Dose d'entretien : 6 mois.
Dermatomycose	- <i>Tinea pedis</i> , - <i>Tinea corporis</i> , - <i>Tinea cruris</i> , - Infections à <i>Candida</i>	150 mg une fois par semaine ou 50 mg une fois par jour	2 à 4 semaines ; <i>tinea pedis</i> peut nécessiter un traitement allant jusqu'à 6 semaines
	- <i>Tinea versicolor</i>	300 mg à 400 mg une fois par semaine	1 à 3 semaines
		50 mg une fois par jour	2 à 4 semaines
	- <i>Tinea unguium</i> (onychomycose)	150 mg une fois par semaine	Le traitement doit se poursuivre jusqu'à ce que l'ongle infecté soit remplacé (l'ongle non infecté repousse). La repousse des ongles des doigts et des orteils prend normalement respectivement de 3 à 6 mois et de 6 à 12 mois. Néanmoins, les vitesses de croissance peuvent varier fortement d'un sujet à l'autre et avec l'âge. Après un traitement couronné de succès d'infections chroniques prolongées, les ongles restent occasionnellement déformés.
Prophylaxie des infections candidosiques chez les patients avec		200 mg à 400 mg une fois par jour	Le traitement doit débuter plusieurs jours avant le début prévu de la

neutropénie prolongée			neutropénie et se poursuivre pendant 7 jours après le rétablissement de la neutropénie, après que le nombre de neutrophiles est remonté au-dessus de 1000 cellules par mm ³ .
------------------------------	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Populations particulières

Sujets âgés

La dose doit être adaptée sur la base de la fonction rénale (voir "Insuffisance rénale").

Insuffisance rénale

Le fluconazole est principalement éliminé dans les urines sous forme inchangée. Aucun ajustement n'est nécessaire lors de traitement avec une seule dose. Chez les patients (y compris la population pédiatrique) présentant une insuffisance rénale qui recevront de multiples doses de fluconazole, une dose initiale de 50 mg à 400 mg doit être administrée, sur la base de la dose journalière recommandée pour l'indication. Après cette dose de charge initiale, la posologie journalière sera basée (en fonction de l'indication) sur le tableau ci-dessous :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Pourcentage de la dose recommandée
> 50	100 %
≤ 50 (pas d'hémodialyse)	50 %
Hémodialyse	100 % après chaque hémodialyse

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

Insuffisance hépatique

Des données limitées sont disponibles chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ; dès lors, le fluconazole doit être administré avec précaution aux patients présentant une dysfonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

Il ne faut pas dépasser une dose maximale de 400 mg par jour dans la population pédiatrique.

Comme pour les infections similaires chez l'adulte, la durée du traitement est basée sur la réponse clinique et mycologique. Fluconazole Viartis s'administre en prise unique journalière.

Pour les patients pédiatriques dont la fonction rénale est altérée, voir posologie dans "Insuffisance rénale". La pharmacocinétique du fluconazole n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique avec insuffisance rénale (pour les "Nouveau-nés à terme" qui présentent souvent à l'origine une immaturité rénale, veuillez voir ci-dessous).

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

Indication	Posologie	Recommandations
- Candidose muqueuse	Dose initiale : 6 mg/kg Dose ultérieure : 3 mg/kg une fois par jour	On peut administrer une dose initiale le premier jour, afin d'atteindre plus rapidement les taux à l'état d'équilibre.
- Candidose invasive - Méningite cryptococcique	Dose : 6 à 12 mg/kg une fois par jour	En fonction de la sévérité de la maladie
- Traitement d'entretien pour prévenir une rechute de la méningite cryptococcique chez des enfants à haut risque de récurrence	Dose : 6 mg/kg une fois par jour	En fonction de la sévérité de la maladie
- Prophylaxie de <i>Candida</i> chez les patients immunocompromis	Dose : 3 à 12 mg/kg une fois par jour	En fonction de l'importance et de la durée de la neutropénie induite (voir "Posologie pour adultes")

Adolescents (de 12 à 17 ans) :

En fonction du poids et du développement pubertaire, le prescripteur devra évaluer quelle posologie (adultes ou enfants) est la plus appropriée. Les données cliniques indiquent que les enfants présentent une clairance du fluconazole plus élevée que celle observée chez les adultes. Une dose de 100, 200 et 400 mg chez les adultes correspond à une dose de 3, 6 et 12 mg/kg chez les enfants pour obtenir une exposition systémique comparable.

La sécurité et l'efficacité pour l'indication candidose génitale dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Les données de sécurité actuellement disponibles pour les autres indications pédiatriques sont décrites à la rubrique 4.8. Si le traitement d'une candidose génitale est impératif chez des adolescents (âgés de 12 à 17 ans), la posologie doit être la même que la posologie adulte.

Nouveau-nés à terme (0 à 27 jours) :

Les nouveau-nés excrètent le fluconazole lentement. Il y a peu de données pharmacocinétiques pour étayer cette posologie chez les bébés nés à terme (voir rubrique 5.2).

Groupe d'âge	Posologie	Recommandations
Nouveau-nés à terme (de 0 à 14 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants doit être administrée toutes les 72 heures.	Il ne faut pas dépasser une dose maximale de 12 mg/kg toutes les 72 heures.
Nouveau-nés à terme (de 15 à 27 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants doit être administrée toutes les 48 heures.	Il ne faut pas dépasser une dose maximale de 12 mg/kg toutes les 48 heures.

Mode d'administration

Fluconazole Viatriis peut s'administrer soit par voie orale (gélules), soit en perfusion intraveineuse (solution pour perfusion), la voie d'administration dépendant de l'état clinique du patient. Lorsque l'on passe de la voie intraveineuse à la voie orale, ou *vice versa*, il n'est pas nécessaire de modifier la dose journalière.

Le médecin prescrira la forme pharmaceutique et le dosage les plus appropriés en fonction de l'âge, du poids et de la posologie. La présentation en gélules n'est pas adaptée aux nourrissons et aux petits enfants. Des présentations liquides buvables de fluconazole, qui conviennent davantage dans cette population, sont disponibles.

Les capsules doivent être avalées entières et indépendamment de la prise de nourriture.

Pour une posologie qui ne peut être réalisée avec la présentation Fluconazole Viatriis gélules, d'autres formes pharmaceutiques de fluconazole sont disponibles.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux substances azolées apparentées ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'administration concomitante de terfénaire est contre-indiquée chez les patients recevant Fluconazole Viatriis à doses multiples de 400 mg par jour ou plus, sur la base des résultats d'une étude d'interaction à doses multiples. L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et qui sont métabolisés par la voie du cytochrome P450 (CYP) 3A4, tels que le cisapride, l'astémizole, le pimozide, la quinidine et l'érythromycine, est contre-indiquée chez les patients recevant du 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 du *tinea capitis* chez les enfants. Il s'est avéré ne pas être supérieur à la griséofulvine, et le taux de succès global a été inférieur à 20 %. Dès lors, Fluconazole Viatriis ne doit pas être utilisé pour le *tinea capitis*.

Cryptococcose

Les données concernant l'efficacité du fluconazole dans le traitement de la cryptococcose à d'autres endroits (par ex., cryptococcose pulmonaire et cutanée) sont limitées, ce qui empêche d'émettre des recommandations posologiques.

Mycoses endémiques profondes

Les données concernant l'efficacité du fluconazole dans le traitement d'autres formes de mycoses endémiques telles que la *paracoccidioïdomycose*, la *sporotrichose lymphocutanée* et l'*histoplasme* sont limitées, ce qui empêche d'émettre des recommandations posologiques spécifiques.

Système rénal

Fluconazole Viatriis doit être administré avec prudence aux patients présentant une dysfonction rénale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance surrénale

Le kétoconazole est connu pour provoquer une insuffisance surrénale, un effet susceptible de s'appliquer également, quoique rarement, au fluconazole.

Pour l'insuffisance surrénale liée au traitement concomitant par la prednisone, voir rubrique 4.5.

Système hépatobiliaire

Fluconazole Viatris doit être administré avec prudence aux patients présentant une dysfonction hépatique.

Le fluconazole a été associé à de rares cas de toxicité hépatique grave, parfois mortelle, principalement chez des patients présentant des maladies sous-jacentes graves. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, on n'a observé aucune relation manifeste avec la dose journalière totale, la durée du traitement, le sexe ou l'âge du patient. L'hépatotoxicité du fluconazole a habituellement été réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients qui présentent des tests fonctionnels hépatiques anormaux pendant un traitement par fluconazole doivent être suivis de près sous l'angle du développement d'une lésion hépatique plus grave.

Le patient doit être informé des symptômes suggérant un effet hépatique grave (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et jaunisse). Le traitement par fluconazole doit être immédiatement arrêté et le patient doit consulter un médecin.

Système cardiovasculaire

Certains dérivés azolés, dont le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Le fluconazole entraîne un allongement de l'intervalle QT via l'inhibition du courant potassique rectifiant (I_{Kr}). L'allongement de l'intervalle QT provoqué par d'autres médicaments (p. ex., l'amiodarone) peut être amplifié par l'inhibition du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Pendant la surveillance des effets du médicament après sa commercialisation, il s'est produit de très rares cas d'allongement du QT et de *torsades de pointes* chez des patients prenant du fluconazole. Ces rapports comportaient des patients gravement malades présentant de multiples facteurs de risque de confusion tels qu'une maladie cardiaque structurale, des anomalies électrolytiques et un traitement concomitant ayant pu contribuer au phénomène. Les patients souffrant d'hypokaliémie et d'insuffisance cardiaque avancée présentent un risque accru d'arythmies ventriculaires et de *torsades de pointes* potentiellement fatales.

Fluconazole Viatris doit être administré avec prudence aux patients présentant ces affections potentiellement proarythmiques.

L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et qui sont métabolisés par la voie du cytochrome P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Halofantrine

On a montré que l'halofantrine allonge l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et qu'elle est un substrat de la CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine n'est dès lors pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Réactions dermatologiques

Pendant un traitement par fluconazole, de rares patients ont développé des réactions cutanées exfoliatives telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique. Les patients atteints de SIDA sont plus susceptibles de développer des réactions cutanées

sévères à de nombreux médicaments. S'il apparaît une réaction cutanée considérée comme attribuable au fluconazole chez un patient traité pour une infection fongique superficielle, il faut arrêter de continuer à administrer ce médicament. Si des patients présentant des infections fongiques invasives ou systémiques présentent des éruptions cutanées, ils doivent être surveillés de près, et le fluconazole doit être arrêté s'il se développe des réactions bulleuses ou un érythème polymorphe. Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été rapportée.

Hypersensibilité

On a rapporté de rares cas d'anaphylaxie (voir rubrique 4.3).

Cytochrome P450

Le fluconazole est un inhibiteur modéré de la CYP2C9 et de la CYP3A4. Le fluconazole est également un puissant inhibiteur de la CYP2C19. Les patients traités par Fluconazole Viatriis qui sont simultanément traités avec des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite métabolisés par la CYP2C9, la CYP2C19 et la CYP3A4 doivent être surveillés (voir rubrique 4.5).

Terfénadine

La coadministration de fluconazole à doses inférieures à 400 mg par jour avec de la terfénadine doit être soigneusement 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

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

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

Fluconazole Viatriis 150 mg gélules contient aussi le colorant jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

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

Cisapride : il y a eu des rapports d'événements cardiaques, notamment des *torsades de pointes*, chez des patients auxquels on administrait simultanément du fluconazole et du cisapride. Une étude contrôlée a trouvé que l'administration concomitante de 200 mg de fluconazole une fois par jour et de 20 mg de cisapride quatre fois par jour induisait une augmentation significative des taux plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QTc. Un traitement concomitant par fluconazole et cisapride est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Terfénadine : en raison de la survenue de dysrythmies cardiaques graves secondaires à un allongement de l'intervalle QTc chez des patients recevant des antifongiques azolés en même temps que de la terfénadine, on a mené des études d'interaction. Une étude menée avec une dose journalière de 200 mg de fluconazole n'a pas révélé d'allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude réalisée avec des doses journalières de 400 et 800 mg de fluconazole a montré que, pris à la dose de 400 mg par jour ou plus, le fluconazole augmente significativement les taux plasmatiques de terfénadine lors de prise concomitante. L'utilisation combinée de fluconazole à des doses de 400 mg ou plus avec de la terfénadine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La coadministration de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour avec de la terfénadine doit être soigneusement surveillée.

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

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

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

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

L'utilisation concomitante des autres médicaments suivants ne peut être recommandée :

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

L'utilisation concomitante où la prudence est de mise :

Amiodarone : L'administration concomitante de fluconazole et d'amiodarone peut entraîner un allongement de l'intervalle QT. La prudence est de mise quand l'utilisation concomitante de fluconazole et d'amiodarone est nécessaire, surtout lors de prises de doses élevées de fluconazole (800 mg).

L'utilisation concomitante des autres médicaments suivants nécessite des précautions et des ajustements des doses :

Effet d'autres médicaments sur le fluconazole

Rifampicine : l'administration concomitante de fluconazole et de rifampicine s'est traduite par une réduction de 25 % de l'ASC et de 20 % de la demi-vie du fluconazole. Chez les patients recevant un traitement concomitant par rifampicine, il faut envisager d'augmenter la dose de fluconazole.

Des études d'interactions ont montré que lorsque du fluconazole oral est administré en même temps que des aliments, de la cimétidine, des antiacides ou après une irradiation corporelle totale pour transplantation de moelle osseuse, il ne se produit pas de modification significative de l'absorption du fluconazole.

Hydrochlorothiazide : Dans une étude d'interactions pharmacocinétiques, la co-administration de plusieurs doses d'hydrochlorothiazide à des volontaires sains recevant du fluconazole a augmenté de 40% les concentrations plasmatiques de fluconazole. Un effet de cet ordre ne devrait pas nécessiter de modification du schéma thérapeutique du fluconazole chez les sujets recevant des diurétiques concomitants.

Effet du fluconazole sur d'autres médicaments

Le fluconazole est un inhibiteur modéré des isoenzymes 2C9 et 3A4 du cytochrome P450 (CYP). Le fluconazole est également un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19. En plus des interactions observées/documentées mentionnées ci-dessous, il existe un risque de taux plasmatique accru d'autres substances métabolisées par la CYP2C9, CYP2C19 ou la CYP3A4 lors d'administration concomitante avec le fluconazole. Dès lors, la prudence s'impose lorsqu'on utilise ces combinaisons et les patients doivent être soigneusement surveillés. L'effet inhibiteur enzymatique du fluconazole persiste pendant 4 à 5 jours après l'arrêt du fluconazole en raison de la longue demi-vie du fluconazole (voir rubrique 4.3).

Alfentanil : lors de traitement concomitant par fluconazole (400 mg) et alfentanil intraveineux (20 µg/kg) de volontaires sains, l'ASC₁₀ de l'alfentanil a augmenté de deux fois, vraisemblablement en raison de l'inhibition de la CYP3A4. Un ajustement de la posologie de l'alfentanil peut être nécessaire.

Amitriptyline, nortriptyline : le fluconazole augmente l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. La 5-nortriptyline et/ou la S-amitriptyline peuvent être mesurées au début du traitement combiné et après une semaine. Si nécessaire, la posologie de l'amitriptyline ou de la nortriptyline doit être ajustée.

Amphotéricine B : l'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B à des souris normales et immunodéprimées infectées a donné les résultats suivants: un petit effet antifongique additif en cas d'infection systémique par *C. albicans*, pas d'interaction en cas d'infection intracrânienne par *Cryptococcus neoformans* et un antagonisme des deux médicaments en cas d'infection systémique par *Aspergillus fumigatus*. La signification clinique des résultats obtenus dans ces études n'est pas connue.

Anticoagulants : dans l'expérience acquise après la commercialisation, comme avec d'autres antifongiques azolés, on a rapporté des événements hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, hématurie et méléna), associés à des augmentations du temps de prothrombine chez des patients recevant du fluconazole en même temps que de la warfarine. Pendant un traitement concomitant avec du fluconazole et de la warfarine, le temps de

prothrombine a été allongé jusqu'à 2 fois, probablement en raison d'une inhibition du métabolisme de la warfarine par la CYP2C9. Le temps de prothrombine doit être soigneusement surveillé chez les patients recevant des anticoagulants de type coumarinique ou dérivé de l'indanédione en même temps que du fluconazole. Un ajustement de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire.

Benzodiazépines (à courte durée d'action) c.-à-d. midazolam, triazolam : après administration orale de midazolam, le fluconazole a induit des augmentations substantielles des concentrations du 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 du midazolam de 3,7 fois et sa demi-vie de 2,2 fois. La prise concomitante de 200 mg par jour de fluconazole et de 0,25 mg de triazolam par voie orale a augmenté l'ASC du triazolam de 4,4 fois et sa demi-vie de 2,3 fois. Une potentialisation et un allongement des effets du triazolam ont été observés lors de traitement concomitant avec du fluconazole. Si un traitement concomitant par benzodiazépine est nécessaire chez des patients traités par fluconazole, il faut envisager de réduire la dose de la benzodiazépine, et les patients doivent être surveillés de manière appropriée.

Carbamazépine : le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine, et on a observé une augmentation de 30 % de la carbamazépine sérique. Il y a un risque de voir se développer une toxicité de la carbamazépine. Un ajustement de la dose de la carbamazépine peut être nécessaire, en fonction des mesures de concentration et de l'effet.

Inhibiteurs calciques : certains inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par la CYP3A4. Le fluconazole a la possibilité d'augmenter l'exposition systémique aux inhibiteurs calciques. Une surveillance fréquente est recommandée pour les effets indésirables.

Célécoxib : lors de traitement concomitant par fluconazole (200 mg par jour) et célécoxib (200 mg), la C_{max} et l'ASC du célécoxib ont respectivement augmenté de 68 % et 134 %. Une réduction de moitié de la dose de célécoxib peut s'avérer nécessaire lors de traitement combiné avec le fluconazole.

Cyclophosphamide : un traitement combiné par cyclophosphamide et fluconazole se traduit par une augmentation de la bilirubine sérique et de la créatinine sérique. La combinaison peut être utilisée en accordant une attention particulière au risque d'augmentation de la bilirubine sérique et de la créatinine sérique.

Fentanyl : on a rapporté un cas fatal d'intoxication par le fentanyl dû à une interaction possible entre le fentanyl et le fluconazole. En outre, on a montré chez des volontaires sains que le fluconazole retardait significativement l'élimination du fentanyl. Une concentration élevée de fentanyl peut mener à une dépression respiratoire. Les patients doivent être surveillés de près pour le risque potentiel de dépression respiratoire. Un ajustement de la dose du fentanyl peut être nécessaire.

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase : le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente lorsque le fluconazole est administré en même temps que des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase métabolisés par la CYP3A4, tels que l'atorvastatine et la simvastatine, ou par la CYP2C9, tels que la fluvastatine. Si un traitement concomitant est nécessaire, le patient doit être observé à la recherche de symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse, et la créatine kinase doit être surveillée. Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase doivent être arrêtés si on observe

une augmentation marquée de la créatine kinase ou si on diagnostique ou soupçonne une myopathie ou une rhabdomyolyse.

Olaparib : les inhibiteurs modérés de la CYP3A4, tels que le fluconazole, augmentent les concentrations plasmatiques d'olaparib ; l'utilisation concomitante est déconseillée. Si l'association ne peut pas être évitée, la dose d'olaparib sera limitée à 200 mg deux fois par jour.

Immunosuppresseurs (c.-à-d. ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus) :

Ciclosporine : le fluconazole augmente significativement la concentration et l'ASC de la ciclosporine. Lors de traitement concomitant par 200 mg par jour de fluconazole et ciclosporine (2,7 mg/kg/jour), l'ASC de la ciclosporine a augmenté de 1,8 fois. Cette combinaison peut être utilisée en réduisant la posologie de la ciclosporine en fonction de la concentration de la ciclosporine.

Évérolimus : bien que cela n'ait pas été étudié *in vitro* ou *in vivo*, le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques d'évérolimus par inhibition de la CYP3A4.

Sirolimus : le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques du sirolimus, vraisemblablement en inhibant le métabolisme du sirolimus par la CYP3A4 et la glycoprotéine P. Cette combinaison peut être utilisée moyennant un ajustement de la posologie du sirolimus en fonction des mesures de l'effet/concentration.

Tacrolimus : le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale, en inhibant le métabolisme du tacrolimus par la CYP3A4 dans les intestins. On n'a pas observé de modifications pharmacocinétiques significatives lorsque le tacrolimus a été administré par voie intraveineuse. Des taux accrus de tacrolimus ont été associés à une néphrotoxicité. La dose du tacrolimus administré par voie orale doit être réduite en fonction de la concentration du tacrolimus.

Losartan : le fluconazole inhibe le métabolisme du losartan en son métabolite actif (E-3174), qui est responsable de la majeure partie de l'effet antagoniste vis-à-vis des récepteurs de l'angiotensine II qui se produit lors de traitement par losartan. Il faut contrôler en permanence la pression artérielle des patients.

Méthadone : le fluconazole peut augmenter la concentration sérique de la méthadone. Un ajustement de la dose de la méthadone peut être nécessaire.

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

Bien que cela n'ait pas été étudié de manière spécifique, le fluconazole a la possibilité d'augmenter l'exposition systémique à d'autres AINS métabolisés par la CYP2C9 (par ex., le naproxène, le lornoxicam, le méloxicam, le diclofénac). Une surveillance fréquente est recommandée pour les effets indésirables et la toxicité liés aux AINS. Un ajustement de la dose 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 250 mg de phénytoïne intraveineuse a augmenté l'ASC₂₄ de la phénytoïne de 75 % et sa C_{min}, de 128 %. Lors de coadministration, les taux sériques de phénytoïne doivent être surveillés afin d'éviter une toxicité de la phénytoïne.

Prednisone : on a rapporté le cas d'un patient hépatique transplanté traité par prednisone qui a développé une insuffisance cortico-surrénalienne aiguë après l'arrêt d'un traitement de trois mois par fluconazole. L'arrêt du fluconazole a vraisemblablement entraîné une augmentation de l'activité de la CYP3A4, ce qui a donné lieu à une augmentation du métabolisme de la prednisone. Les patients recevant un traitement prolongé par fluconazole et prednisone doivent être surveillés de près afin de détecter des signes d'insuffisance surrénalienne lorsqu'on arrête le fluconazole.

Rifabutine : le fluconazole augmente les taux sériques de rifabutine, entraînant une augmentation de l'ASC de cette dernière allant jusqu'à 80 %. On a fait état de cas d'uvéite chez des patients auxquels on a administré simultanément du fluconazole et de la rifabutine. Lors de traitement combiné, les symptômes de toxicité de la rifabutine doivent être pris en considération.

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

Sulfonylurées : on a montré que le fluconazole allonge la demi-vie sérique des sulfonylurées orales administrées simultanément (par ex. chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Un monitoring fréquent de la glycémie et une réduction appropriée de la dose de sulfonylurées sont recommandés pendant la coadministration.

Théophylline : dans une étude d'interaction contre placebo, l'administration de 200 mg de fluconazole pendant 14 jours a induit une réduction de 18 % de la clairance plasmatique moyenne de la théophylline. Les patients recevant une dose élevée de théophylline ou qui, pour une autre raison, courent un risque accru de toxicité due à la théophylline, devraient faire l'objet d'une surveillance afin de détecter les signes de toxicité de la théophylline lorsqu'ils reçoivent du fluconazole. Le traitement doit être modifié si des signes de toxicité se développent.

Tofacitinib : l'exposition au tofacitinib est augmentée lorsque le tofacitinib est co-administré avec des médicaments qui induisent à la fois une inhibition modérée de la CYP3A4 et une inhibition puissante de la CYP2C19 (p. ex. fluconazole). Il est dès lors recommandé de réduire la dose de tofacitinib à 5 mg une fois par jour lorsqu'il est associé à ces médicaments.

Alcaloïdes de la vinca : bien que cela n'ait pas été étudié, le fluconazole peut augmenter les taux plasmatiques des alcaloïdes de la vinca (par ex., vincristine et vinblastine) et induire une neurotoxicité, ce qui est peut-être dû à un effet inhibiteur sur la CYP3A4.

Vitamine A : sur la base d'un rapport de cas relatif à un patient recevant un traitement combiné avec de l'acide rétinoïque all-trans (une forme acide de la vitamine A) et du fluconazole, des effets indésirables liés au SNC se sont développés sous la forme d'un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne qui a disparu après l'arrêt du traitement par fluconazole. Cette combinaison peut être utilisée, mais l'incidence d'effets indésirables liés au SNC doit être gardée à l'esprit.

Voriconazole : (inhibiteur de la CYP2C9, CYP2C19 et de la CYP3A4): la co-administration de voriconazole oral (400 mg toutes les 12 heures pendant 1 jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole oral (400 mg le jour 1, puis 200 mg toutes les 24 heures pendant 4 jours) à 8 sujets sains de sexe masculin s'est traduite par une augmentation moyenne de la C_{max} du voriconazole de 57 % (IC à 90 %: 20 %, 107 %) et de son ASC_T de 79 % (IC à 90 %: 40 %, 128 %). On n'a pas établi la réduction de la dose et/ou de la fréquence d'administration du voriconazole et du fluconazole qui éliminerait cet effet. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé séquentiellement après le fluconazole.

Zidovudine : le fluconazole augmente la C_{max} et l'ASC de la zidovudine de respectivement 84 % et 74 %, en raison d'une diminution d'environ 45 % de la clairance de la zidovudine orale. La demi-vie de la zidovudine a de même été allongée d'environ 128 % après un traitement combiné avec du fluconazole. Les patients recevant cette combinaison doivent être surveillés afin de détecter le développement d'effets indésirables liés à la zidovudine. Une réduction de la dose de zidovudine peut être envisagée.

Azithromycine : une étude ouverte, randomisée, à trois voies, avec permutation croisée, portant sur 18 sujets sains a évalué l'effet d'une dose orale unique de 1200 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. Il n'y a pas eu d'interaction pharmacocinétique significative entre le fluconazole et l'azithromycine.

Contraceptifs oraux : deux études pharmacocinétiques avec un contraceptif oral combiné ont été réalisées en utilisant des doses multiples de fluconazole. Il n'y a pas eu d'effets significatifs sur le taux hormonal dans l'étude menée avec 50 mg de fluconazole, alors qu'avec 200 mg par jour, les ASC de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel ont respectivement augmenté de 40 % et de 24 %. Dès lors, il est peu probable que l'utilisation de doses multiples de fluconazole à ces doses ait un effet sur l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

Ivacaftor : L'administration concomitante d'ivacaftor, un potentialisateur de la protéine CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), a multiplié par 3 l'exposition à l'ivacaftor et par 1,9 l'exposition à l'hydroxyméthyl-ivacaftor (M1). Une réduction de la dose d'ivacaftor à 150 mg une fois par jour est recommandée chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A, tels que le fluconazole et l'érythromycine.

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 1000 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 à doses standard et en traitement à court terme ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse, à moins qu'il ne soit manifestement nécessaire.

Le fluconazole ne devrait pas être utilisé à doses élevées et/ou en schémas prolongés pendant la grossesse, sauf pour des infections potentiellement létales.

Allaitement

Le fluconazole passe dans le lait maternel pour atteindre des concentrations similaires à celles mesurées dans le plasma (voir rubrique 5.2). L'allaitement peut être poursuivi après une dose unique de 150 mg de fluconazole. Il est déconseillé d'allaiter après utilisation répétée de fluconazole ou après utilisation de doses élevées. Les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé doivent être mis en balance avec le besoin clinique de Fluconazole Viatris pour la mère et les éventuels effets indésirables pour l'enfant allaité, qu'ils soient liés à Fluconazole Viatris ou à l'état sous-jacent de la mère.

Fertilité

Le fluconazole n'a pas influencé la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

On n'a pas réalisé d'études sur les effets du fluconazole sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Les patients doivent être mis en garde concernant la possibilité d'étourdissements ou de crises convulsives (voir rubrique 4.8) pendant la prise de Fluconazole Viartis, et il faut leur conseiller de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines si l'un de ces symptômes se produit.

4.8 Effets indésirables

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

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 suivants ont été observés et rapportés pendant un traitement par fluconazole selon les fréquences suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système 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 convulsives, paresthésies, étourdissements, perversion du goût	Tremblement	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige		

Affections cardiaques			<i>Torsades de pointes</i> (voir rubrique 4.4), allongement de QT (voir rubrique 4.4)	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, vomissements, diarrhée, nausées	Constipation, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale		
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), jaunisse (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	Éruption cutanée (voir rubrique 4.4)	Éruption médicamenteuse* (voir rubrique 4.4) urticaire (voir rubrique 4.4), prurit, augmentation de la sudation	Nécrolyse épidermique toxique (voir rubrique 4.4), syndrome de Stevens-Johnson (voir rubrique 4.4), pustulose exanthématique généralisée aiguë (voir rubrique 4.4), dermatite exfoliative, angioœdème, œdème du visage, alopécie	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administratio		Fatigue, malaise, asthénie, fièvre		

n				
---	--	--	--	--

* y compris éruption médicamenteuse fixe

Population pédiatrique

Le profil et l'incidence des effets indésirables et des anomalies de laboratoire enregistrés pendant les études cliniques pédiatriques, à l'exclusion de l'indication candidose génitale, sont comparables à ceux observés chez les adultes.

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:

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il y a eu des rapports de surdosage avec le fluconazole. Des hallucinations et un comportement paranoïde ont été signalés concomitamment.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique (avec des mesures de soutien et un lavage gastrique si nécessaire) peut s'avérer approprié.

Le fluconazole est largement excrété dans l'urine; une diurèse forcée augmenterait probablement la vitesse d'élimination. Une séance d'hémodialyse de trois heures réduit les taux plasmatiques d'environ 50 %.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le fluconazole est un agent antifongique triazolé. Son principal mode d'action est une inhibition de la 14-alpha déméthylation du lanostérol médiée par le cytochrome P450 fongique, une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de 14-alpha méthyl-stérois

est corrélée avec la perte subséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. On a montré que le fluconazole est plus sélectif pour les enzymes du cytochrome P-450 fongique que pour divers systèmes enzymatiques du cytochrome P-450 des mammifères.

On a montré que 50 mg par jour de fluconazole administrés pendant 28 jours n'affectent pas les taux plasmatiques de la testostérone chez les sujets de sexe masculin ou la concentration en stéroïdes des femmes en âge de procréer. 200 à 400 mg par jour de fluconazole n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse stimulée par l'ACTH chez des volontaires sains de sexe masculin. Les études d'interaction avec l'antipyrine indiquent que des doses uniques ou multiples de 50 mg de fluconazole n'affectent pas son métabolisme.

Sensibilité *in vitro*

In vitro, le fluconazole présente une activité antifongique vis-à-vis de la plupart des espèces cliniquement courantes de *Candida* (notamment *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.

Le fluconazole exerce aussi 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*.

Mécanismes de résistance

Les espèces *Candida* ont développé un certain nombre de mécanismes de résistance à l'égard des antifongiques azolés. Les souches fongiques qui ont développé un ou plusieurs mécanismes de résistance sont connues pour présenter des concentrations minimales inhibitrices (CMI) élevées au fluconazole, ce qui a une influence défavorable sur l'efficacité *in vivo* et cliniquement.

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.

Valeurs critiques (selon l'EUCAST)

Sur la base d'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 déterminé des valeurs critiques pour le fluconazole pour les espèces *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2). Ces valeurs ont été subdivisées en valeurs critiques non liées à l'espèce, déterminées principalement sur la base des données PK/PD et indépendantes des distributions de CMI des espèces spécifiques, et en valeurs critiques liées à l'espèce pour les espèces les plus fréquemment associées à l'infection humaine. Ces valeurs critiques sont données au tableau ci-dessous :

Antifongique	Valeurs critiques liées à l'espèce (S≤/R>)					Valeurs critiques non liées à l'espèce ^A (S≤/R>)
	<i>Candida a</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosi</i>	<i>Candida tropicalis</i>	

	<i>albican</i> s			s		
Fluconazole	2/4	PI	--	2/4	2/4	2/4

S = Sensible, R = Résistant

^ = Les valeurs critiques non liées à l'espèce ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes des distributions de CMI des espèces spécifiques. Elles ne doivent être utilisées que pour les microorganismes qui n'ont pas de valeurs critiques spécifiques.

-- = Test de sensibilité non recommandé parce que l'espèce est une mauvaise cible pour le traitement avec le médicament.

PI = Il n'y a pas suffisamment de preuves que l'espèce en question est une bonne cible pour le traitement avec le médicament.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole sont similaires après administration intraveineuse ou orale.

Absorption

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et les taux plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) sont supérieurs à 90 % des taux obtenus après administration intraveineuse. L'absorption orale n'est pas influencée par l'ingestion concomitante d'aliments. Les pics plasmatiques à jeun se produisent entre 0,5 et 1,5 heure après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Après administration multiple d'une dose quotidienne unique, on atteint après 4 à 5 jours 90 % du taux à l'état d'équilibre. L'administration d'une dose de charge (le jour 1) équivalant au double de la dose quotidienne habituelle permet aux taux plasmatiques d'approcher des niveaux d'environ 90 % des taux plasmatiques à l'état d'équilibre au jour 2.

Distribution

Le volume de distribution apparent se rapproche de celui de l'eau corporelle totale. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11 à 12 %).

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides organiques étudiés. La concentration de fluconazole dans la salive et les expectorations est similaire aux taux plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les taux de fluconazole dans le LCR représentent environ 80 % des taux plasmatiques correspondants.

Une forte concentration cutanée de fluconazole, supérieure aux concentrations sériques, est obtenue dans la couche cornée, le derme et l'épiderme ainsi que dans la transpiration eccrine. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. À une dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours était de 73 µg/g et 7 jours après la fin du traitement, elle était encore de 5,8 µg/g. À 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 ; 7 jours après la deuxième administration, elle était encore de 7,1 µg/g.

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois d'administration de 150 mg une fois par semaine était de 4,05 µg/g dans les ongles sains et de 1,8 µg/g dans les ongles malades ; de plus, le fluconazole était encore mesurable dans des échantillons d'ongles 6 mois après la fin du traitement.

Biotransformation

Le fluconazole est métabolisé dans une faible mesure. 11 % seulement d'une dose radioactive sont excrétés sous forme modifiée dans l'urine. Le fluconazole est un inhibiteur modéré des isozymes CYP2C9 et CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Le fluconazole est également un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19.

Élimination

La demi-vie d'élimination du fluconazole est d'environ 30 heures. La principale voie d'excrétion est rénale, environ 80 % de la dose administrée se retrouvant dans l'urine sous forme de médicament inchangé. La clairance du fluconazole est proportionnelle à celle de la créatinine. Il n'y a pas de signes de métabolites circulants.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet un traitement à prise unique de la candidose vaginale, et une prise unique journalière ou hebdomadaire pour d'autres indications.

Pharmacocinétique dans l'insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (GFR < 20 ml/min), la demi-vie a augmenté de 30 à 98 heures. Par conséquent, une réduction de la dose est nécessaire. Le fluconazole est éliminé par l'hémodialyse et, dans une moindre mesure, par la dialyse péritonéale. Après une séance d'hémodialyse de trois heures, environ 50 % du fluconazole sont éliminés du sang.

Pharmacocinétique pendant l'allaitement

Une étude pharmacocinétique auprès de dix femmes allaitantes, qui avaient temporairement ou définitivement arrêté d'allaiter leurs nourrissons, a évalué les concentrations de fluconazole dans le plasma et dans le lait maternel pendant 48 heures après une dose unique de 150 mg de fluconazole. Le fluconazole a été détecté dans le lait maternel à une concentration moyenne d'environ 98 % de la concentration plasmatique maternelle. La concentration maximale moyenne dans le lait maternel était de 2,61 mg/l, 5,2 heures après l'administration. L'ingestion quotidienne moyenne de fluconazole par le nourrisson lors de l'allaitement (consommation moyenne de lait supposée de 150 ml/kg/jour), basée sur la concentration maximale moyenne dans le lait, est estimée à 0,39 mg/kg/jour, soit environ 40 % de la dose néonatale recommandée (nourrissons < 2 semaines) ou 13 % de la dose recommandée chez les nourrissons pour une candidose muqueuse.

Pharmacocinétique chez les enfants

Les données pharmacocinétiques ont été évaluées pour 113 patients pédiatriques de 5 études : 2 études à dose unique, 2 études à doses multiples et une étude chez des prématurés. Les données d'une étude n'étaient pas interprétables en raison de modifications de la formulation en cours d'étude. Des données additionnelles étaient disponibles à partir d'une étude d'utilisation compassionnelle.

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

L'expérience du fluconazole chez les nouveau-nés se limite aux études pharmacocinétiques menées chez des prématurés. L'âge moyen lors de l'administration de la première dose était de 24 heures (extrêmes : de 9 à 36 heures) et le poids de naissance moyen était de 0,9 kg (extrêmes : de 0,75 à 1,10 kg) pour 12 bébés nés avant terme après une gestation moyenne d'environ 28 semaines. Sept patients ont terminé le protocole ; on a administré un maximum de cinq perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (en heures) a été de 74 (extrêmes : 44-185) le jour 1, puis elle a diminué avec le temps jusqu'à une moyenne de 53 (extrêmes : 30-131) le jour 7 et de 47 (extrêmes : 27-68) le jour 13. L'aire sous la courbe (microgramme.h/ml) a été de 271 (extrêmes : 173-385) le jour 1, puis elle a augmenté avec une moyenne de 490 (extrêmes : 292-734) le jour 7 et a diminué avec une moyenne de 360 (extrêmes : 167-566) le jour 13. Le volume de distribution (ml/kg) a été de 1183 (extrêmes : 1070-1470) le jour 1 et a augmenté avec le temps jusqu'à une moyenne de 1184 (extrêmes : 510-2130) le jour 7 et de 1328 (extrêmes : 1040-1680) le jour 13.

Pharmacocinétique chez les sujets âgés

Une étude pharmacocinétique a été menée chez 22 sujets âgés de 65 ans ou plus recevant une dose orale unique de 50 mg de fluconazole. Dix de ces patients ont reçu simultanément des diurétiques. La C_{max} a été de 1,54 µg/ml et s'est produite 1,3 heure après la prise. L'ASC moyenne a été de 76,4 ± 20,3 µg·h/ml, et la demi-vie terminale moyenne a été de 46,2 heures. Ces valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs analogues rapportées pour de jeunes volontaires normaux de sexe masculin. L'administration concomitante de diurétiques n'a pas significativement modifié l'ASC ni la C_{max} . En outre, la clairance de la créatinine (74 ml/min), le pourcentage de médicament retrouvé sous forme inchangée dans l'urine (0-24 h, 22 %) et les estimations de la clairance rénale du fluconazole (0,124 ml/min/kg) pour les sujets âgés étaient généralement plus faibles que ceux des volontaires plus jeunes. Donc, la modification de la distribution du fluconazole chez le sujet âgé semble liée à une réduction de la fonction rénale caractéristique de ce groupe.

Relations Pharmacocinétique/Pharmacodynamique

Dans les études animales, il y a une corrélation entre les valeurs de CMI et l'efficacité vis-à-vis de mycoses expérimentales dues à *Candida* spp. Dans les études cliniques, il y a une relation linéaire de pratiquement 1:1 entre l'ASC et la dose de fluconazole. Il y a également une relation directe, bien qu'imparfaite, entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique au traitement couronnée de succès de la candidose orale et, dans une moindre mesure, de la candidémie. De même, une guérison est moins probable pour les infections provoquées par des souches présentant une CMI plus élevée pour le fluconazole.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets dans les études non cliniques ont été observés uniquement pour des expositions considérées comme largement supérieures à l'exposition humaine maximale, et sont donc peu pertinents pour l'utilisation clinique.

Carcinogénèse

Le fluconazole n'a présenté aucun signe de potentiel carcinogène chez les souris et les rats traités oralement pendant 24 mois avec des doses de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/jour (environ 2-7 fois la dose humaine recommandée). Les rats mâles traités avec 5 et 10 mg/kg/jour ont présenté une incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires.

Mutagenèse

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

Toxicité sur la reproduction

Le fluconazole n'a pas affecté la fertilité des rats mâles ou femelles traités oralement avec des doses journalières de 5, 10 ou 20 mg/kg ou avec des doses parentérales de 5, 25 ou 75 mg/kg.

Il n'y a pas eu d'effets fœtaux avec 5 ou 10 mg/kg ; on a observé des augmentations des variants anatomiques fœtaux (côtes surnuméraires, dilatation du bassin du rein) et des retards d'ossification avec 25 et 50 mg/kg et des doses plus élevées. Avec des doses allant de 80 mg/kg à 320 mg/kg, la létalité embryonnaire a augmenté chez les rats et les anomalies fœtales comportaient des côtes ondulées, une fente palatine et une ossification craniofaciale anormale.

Le début de la parturition a été légèrement retardé avec 20 mg/kg par voie orale, et on a observé une dystocie et un allongement de la parturition chez quelques femelles avec 20 mg/kg et 40 mg/kg administrés par voie intraveineuse. Les troubles de la parturition se sont manifestés par une légère augmentation du nombre de ratons mort-nés et une diminution de la survie néonatale à ces niveaux de dose. Ces effets sur la parturition sont conformes à la propriété réductrice des œstrogènes spécifique à l'espèce, induite par les doses élevées de fluconazole. Une telle modification hormonale n'a pas été observée chez les femmes traitées par fluconazole (voir rubrique 5.1).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Dioxyde de silice colloïdale
Stéarate de magnésium
Laurylsulfate de sodium

Enveloppe des gélules :

Fluconazole Viatrix 50 mg gélules

Dioxyde de titane (E171)
Jaune de quinoléine (E104)
Oxyde de fer jaune (E172)
Bleu patenté V (E131)
Gélatine

Fluconazole Viatrix 100 mg gélules

Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

Gélatine

Fluconazole Viatris 150 mg gélules

Dioxyde de titane (E171)

Jaune de quinoléine (E104)

Jaune orangé S (E110)

Gélatine

Fluconazole Viatris 200 mg gélules

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées transparentes PVC/Aluminium

Présentations :

Fluconazole Viatris 50 mg gélules

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 et 100 gélules

Fluconazole Viatris 100 mg & 200 mg gélules

7, 10, 14, 20, 28, 50 et 100 gélules

Fluconazole Viatris 150 mg gélules

1, 2 et 4 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Viatris GX

Terhulpesteenweg 6A

B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE :

Fluconazole Viatris 50 mg : BE319024
Fluconazole Viatris 100 mg : BE319033
Fluconazole Viatris 150 mg : BE319042
Fluconazole Viatris 200 mg : BE319051

LU :

Fluconazole Viatris 50 mg : 2009020008

- 0503612: 1*7 CPS SS BLIST.
- 0503626: 1*10 CPS SS BLIST.
- 0503643: 1*14 CPS SS BLIST.
- 0503657: 1*20 CPS SS BLIST.
- 0503661: 1*28 CPS SS BLIST.
- 0503674: 1*30 CPS SS BLIST.
- 0503688: 1*50 CPS SS BLIST.
- 0503691: 1*100 CPS SS BLIST.

Fluconazole Viatris 100 mg : 2009020009

- 0503707: 1*7 CPS SS BLIST.
- 0503711: 1*10 CPS SS BLIST.
- 0503724: 1*14 CPS SS BLIST.
- 0503738: 1*20 CPS SS BLIST.
- 0503741: 1*28 CPS SS BLIST.
- 0503755: 1*50 CPS SS BLIST.
- 0503769: 1*100 CPS SS BLIST.

Fluconazole Viatris 150 mg : 2009020010

- 0503772: 1*1 CPS SS BLIST.
- 0503786: 1*2 CPS SS BLIST.
- 0503805: 1*4 CPS SS BLIST.

Fluconazole Viatris 200 mg : 2009020011

- 0503819: 1*7 CPS SS BLIST.
- 0503822: 1*10 CPS SS BLIST.
- 0503836: 1*14 CPS SS BLIST.
- 0503853: 1*20 CPS SS BLIST.
- 0503867: 1*28 CPS SS BLIST.
- 0503871: 1*50 CPS SS BLIST.
- 0503884: 1*100 CPS SS BLIST.

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

Date de première autorisation : 16/06/2008
Date de dernier renouvellement : 13/09/2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Résumé des caractéristiques du produit

Date de mise à jour: 02/2024
Date d'approbation : 03/2024