

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fluconazole Sandoz 50 mg gélules  
Fluconazole Sandoz 150 mg gélules  
Fluconazole Sandoz 200 mg gélules

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 50 mg de fluconazole.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient également 46 mg de lactose.

Chaque gélule contient 150 mg de fluconazole.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient également 139 mg de lactose.

Chaque gélule contient 200 mg de fluconazole.

Excipients à effets notoires

Chaque gélule contient également 185 mg de lactose et 0,058 mg de Ponceau 4R (E124).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

*Fluconazole Sandoz 50 mg gélule* possède un corps blanc et une coiffe turquoise. Elle porte la mention imprimée « FC 50 ».

*Fluconazole Sandoz 150 mg gélule* possède un corps blanc et une coiffe blanche. Elle porte la mention imprimée « FC 150 ».

*Fluconazole Sandoz 200 mg gélule* possède un corps blanc et une coiffe violette. Elle porte la mention imprimée « FC 200 ».

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

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

Fluconazole Sandoz 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 des muqueuses, y compris candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, candidurie et candidose mucocutanée chronique.
- Candidose atrophique buccale chronique (plaies dans la bouche liées au port d'une prothèse dentaire) lorsque l'hygiène dentaire ou le traitement topique sont insuffisants.
- Candidose vaginale, aiguë ou récidivante ; lorsque le traitement local n'est pas approprié.
- Balanite à *Candida* lorsque le traitement local n'est pas approprié.
- Dermatomycose, y compris *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* et candidoses dermiques lorsqu'un traitement systémique est indiqué.

- *Tinea unguium (onychomycose)* lorsque les autres agents ne sont pas considérés appropriés.

Fluconazole Sandoz est indiqué chez les adultes en prophylaxie dans les contextes suivants :

- Récidive de méningite cryptococcique chez les patients présentant un risque élevé de récurrence.
- Récidive d'une candidose oropharyngée œsophagienne chez les patients infectés par le VIH qui présentent un risque élevé de récurrence.
- Pour réduire l'incidence des candidoses vaginales récurrentes (4 épisodes ou plus par an).
- Prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients atteints d'une neutropénie prolongée (notamment les patients ayant des tumeurs hématologiques qui sont sous chimiothérapie ou les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1)).

Fluconazole Sandoz est indiqué chez les nouveau-nés nés à terme, les nourrissons, les enfants en bas âge, les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans :

Fluconazole Sandoz est utilisé pour le traitement des candidoses des muqueuses (oropharyngées, œsophagiennes), des candidoses invasives et de la méningite cryptococcique. Il est également utilisé dans la prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients immunodéprimés. Fluconazole Sandoz peut être utilisé comme traitement d'entretien pour prévenir les récurrences de méningite cryptococcique chez les enfants qui présentent un risque élevé de récurrence (voir rubrique 4.4).

Le traitement peut être instauré avant que les résultats des cultures et d'autres études en laboratoire soient connus ; toutefois, dès que ces résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être adapté en conséquence.

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

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

La dose dépendra de la nature et de la sévérité de l'infection fongique. Le traitement des infections nécessitant plusieurs administrations doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les tests de laboratoire indiquent que l'infection fongique active est éradiquée. Une durée de traitement insuffisante peut entraîner la réapparition de l'infection active.

### Adultes

Indications		Posologie	Durée du traitement
Cryptococcose	- Traitement de la méningite cryptococcique	Dose d'attaque : 400 mg le jour 1. Dose suivante : 200 mg à 400 mg une fois par jour	Habituellement, au moins 6 à 8 semaines. Dans les infections menaçant le pronostic vital, la dose peut être portée à 800 mg
	- Traitement d'entretien visant à prévenir les récurrences de méningite cryptococcique chez les patients présentant un risque élevé de récurrence	200 mg une fois par jour	Durée indéfinie, à une dose quotidienne de 200 mg

Indications		Posologie	Durée du traitement
Coccidioïdomycose		200 mg à 400 mg une fois par jour	11 à 24 mois, voire plus longtemps, selon le patient. Une posologie quotidienne de 800 mg peut être envisagée dans certaines infections, en particulier en cas d'atteinte méningée.
Candidose invasive		Dose d'attaque : 800 mg le jour 1. Dose suivante : 400 mg une fois par jour	En règle générale, la durée recommandée du traitement de la candidémie est de 2 semaines après le premier résultat négatif de culture sanguine et la disparition des signes et symptômes imputables à la candidémie.
Traitement de la candidose des muqueuses	- Candidose oropharyngée	Dose d'attaque : 200 à 400 mg le jour 1. Dose suivante : 100 mg à 200 mg une fois par jour	7 à 21 jours (jusqu'à rémission de la candidose oropharyngée). Le traitement peut être prolongé chez les patients présentant un déficit immunitaire sévère.
	- Candidose œsophagienne	Dose d'attaque : 200 à 400 mg le jour 1. Dose suivante : 100 mg à 200 mg une fois par jour	14 à 30 jours (jusqu'à rémission de la candidose œsophagienne). Le traitement peut être prolongé chez les patients présentant un déficit immunitaire sévère.
	- Candidurie	200 mg à 400 mg une fois par jour	7 à 21 jours Le traitement peut être prolongé chez les patients présentant un déficit immunitaire sévère.
	- Candidose atrophique chronique	50 mg une fois par jour	14 jours
	- Candidose mucocutanée chronique	50 mg à 100 mg une fois par jour	Jusqu'à 28 jours. Prolongation du traitement en fonction à la fois de la sévérité de l'infection ou du déficit immunitaire sous- jacent
Prévention des récidives de candidoses des muqueuses chez les patients infectés par le VIH ayant un risque élevé de récurrence	- Candidose oropharyngée	100 mg à 200 mg une fois par jour ou 200 mg 3 fois par semaine	Durée indéfinie pour les patients présentant une suppression immunitaire chronique
	- Candidose œsophagienne	100 mg à 200 mg une fois par jour ou 200 mg 3 fois par semaine	Durée indéfinie pour les patients présentant une suppression immunitaire chronique
Candidose génitale	- Candidose vaginale aiguë - Balanite à <i>Candida</i>	150 mg	Dose unique
	- Traitement et prophylaxie des candidoses vaginales	150 mg tous les trois jours, avec 3 doses au total	Dose d'entretien : 6 mois

Indications		Posologie	Durée du traitement
	récidivantes (4 épisodes ou plus par an).	(jours 1, 4 et 7), puis 150 mg une fois par semaine (dose d'entretien)	
<b>Dermatomycose</b>	- <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 ; tinea pedis 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> ( <i>onychomycose</i> )	150 mg une fois par semaine	Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que l'ongle infecté soit remplacé (un ongle non infecté pousse). La repousse des ongles des doigts nécessite généralement 3 à 6 mois, et celle des orteils 6 à 12 mois. Cependant, la vitesse de repousse varie fortement selon les personnes et en fonction de l'âge. Après le traitement efficace d'une infection chronique de longue durée, les ongles restent parfois défigurés.
<b>Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients souffrant de neutropénie prolongée</b>		200 mg à 400 mg une fois par jour	Le traitement doit débuter plusieurs jours avant le début anticipé de la neutropénie, et être poursuivi pendant 7 jours après le rétablissement de la neutropénie, une fois que le nombre de polynucléaires neutrophiles est passé au dessus des 1000 cellules par mm <sup>3</sup> .

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

La dose doit être adaptée à la fonction rénale (voir « Insuffisance rénale »).

#### *Insuffisance rénale*

Fluconazole Sandoz est principalement excrété dans l'urine sous forme de substance active inchangée. Lorsque le traitement consiste en une dose unique, aucun ajustement de dose n'est requis. Chez les patients (y compris la population pédiatrique) dont la fonction rénale est altérée et qui doivent recevoir plusieurs doses de fluconazole, une dose initiale de 50 mg à 400 mg doit être administrée, selon la dose quotidienne recommandée pour l'indication. Après cette dose d'attaque initiale, la dose quotidienne (selon l'indication) doit être basée sur le tableau suivant :

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, calculée en fonction de leur clairance de la créatinine.

#### *Insuffisance hépatique*

On dispose de données limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, par conséquent le fluconazole doit être administré avec prudence chez les patients atteints de dysfonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

#### *Population pédiatrique*

Ne pas dépasser la dose maximale de 400 mg par jour dans la population pédiatrique.

Comme dans le cas d'infections similaires chez les adultes, la durée du traitement est basée sur la réponse clinique et mycologique. Fluconazole Sandoz s'administre sous la forme d'une dose quotidienne unique.

Pour les patients pédiatriques présentant une altération de la fonction rénale, voir la posologie à la rubrique « Insuffisance rénale ». La pharmacocinétique du fluconazole n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique atteinte d'insuffisance rénale (pour les « Nouveau-nés nés à terme » qui présentent souvent une immaturité essentiellement rénale, voir ci-dessous).

#### *Nourrissons, enfants en bas âge et enfants (de 28 jours à 11 ans) :*

Indication	Posologie	Recommandations
- Candidose des muqueuses	Dose initiale : 6 mg/kg Dose suivante : 3 mg/kg une fois par jour	La dose initiale peut être utilisée le premier jour pour obtenir plus rapidement des taux à l'équilibre.
- Candidose invasive - Méningite cryptococcique	Dose : 6 à 12 mg/kg une fois par jour	Selon la sévérité de l'affection
- Traitement d'entretien visant à prévenir les récurrences de méningite cryptococcique chez les enfants ayant un risque élevé de récurrence	Dose : 6 mg/kg une fois par jour	Selon la sévérité de l'affection
- Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients immunodéprimés	Dose : 3 à 12 mg/kg une fois par jour	Selon l'ampleur et la durée de la neutropénie induite (voir posologie pour les adultes)

#### *Adolescents (de 12 à 17 ans) :*

Selon le poids et le développement pubertaire, le prescripteur doit évaluer la posologie (pour adultes ou enfants) qui est la plus appropriée. Les données cliniques indiquent que la clairance du fluconazole est plus élevée chez les enfants que chez les adultes. Pour une exposition systémique comparable, une dose de 100, 200 et 400 mg chez les adultes équivaut à une dose de 3, 6 et 12 mg/kg chez les enfants.

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

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

Les nouveau-nés excrètent le fluconazole lentement. Peu de données pharmacocinétiques étayent cette posologie chez les nouveau-nés nés à terme (voir rubrique 5.2).

<b>Groupe d'âge</b>	<b>Posologie</b>	<b>Recommandations</b>
Nouveau-nés nés à terme (de 0 à 14 jours)	Administer la même dose en mg/kg que chez les nourrissons, les enfants en bas âge et les enfants, toutes les 72 heures.	Ne pas dépasser une dose maximale de 12 mg/kg toutes les 72 heures.
Nouveau-nés nés à terme (de 15 à 27 jours)	Administer la même dose en mg/kg que chez les nourrissons, les enfants en bas âge et les enfants, toutes les 48 heures.	Ne pas dépasser une dose maximale de 12 mg/kg toutes les 48 heures.

#### Mode d'administration

Le fluconazole peut être administré soit par voie orale (gélules), soit par perfusion intraveineuse (solution pour perfusion), en fonction de l'état clinique du patient. Lors du passage de la voie intraveineuse à la voie orale, ou *vice versa*, il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne.

Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique et le dosage les plus appropriés en fonction de l'âge, du poids et de la dose. La formulation en gélules n'est pas adaptée pour une utilisation chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Les gélules doivent être avalées entières et en dehors des repas.

### **4.3 Contre-indications**

*Fluconazole Sandoz 50, 150 mg gélule :*

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

*Fluconazole Sandoz 200 mg gélule :*

Hypersensibilité à la substance active, aux composés azolés apparentés, au rouge ponceau 4R (E 124) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Selon les résultats d'une étude d'interactions à doses multiples, l'administration concomitante de terféndine est contre-indiquée chez les patients traités par des doses multiples de 400 mg ou plus de Fluconazole Sandoz par jour.

L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, comme le cisapride, l'astémizole, le pimozide, la quinidine et l'érythromycine, est contre-indiquée chez les patients traités par fluconazole (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### *Tinea capitis*

Le fluconazole a été étudié pour le traitement de la teigne tondante microsporique (*tinea capitis*) chez l'enfant. Il ne s'est pas montré supérieur à la griséofulvine et son taux de succès global était inférieur à 20 %. Le fluconazole ne doit donc pas être utilisé pour traiter la teigne tondante microsporique.

#### Cryptococcose

Les preuves d'efficacité du fluconazole dans le traitement de la cryptococcose d'autres sites (p. ex. cryptococcoses pulmonaire et cutanée) sont limitées ; aucune recommandation sur la posologie ne peut donc être donnée.

#### Mycoses endémiques profondes

On dispose uniquement de preuves limitées de l'efficacité du fluconazole dans le traitement d'autres formes de mycoses endémiques, notamment la *paracoccidioïdomycose*, la *sporotrichose lymphocutanée* et l'*histoplasmosie* ; aucune recommandation spécifique sur la posologie ne peut donc être donnée.

#### Système rénal

Le fluconazole sera administré avec prudence aux patients présentant une dysfonction rénale (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance surrénale

Le kétoconazole est connu pour provoquer une insuffisance surrénale et cela pourrait également s'appliquer au fluconazole, bien que cela ait rarement été rapporté. Pour l'insuffisance surrénale relative à un traitement concomitant par prednisone, voir rubrique 4.5 « Effet du fluconazole sur d'autres médicaments ».

#### Système hépatobiliaire

Le fluconazole sera administré avec prudence aux patients présentant une dysfonction hépatique.

Dans de rares cas, le fluconazole a été associé à l'apparition d'une toxicité hépatique sévère, y compris à des décès, principalement chez des patients qui présentaient de graves affections médicales sous-jacentes. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation manifeste n'a été observée avec la dose quotidienne totale, la durée du traitement, le sexe ou l'âge du patient. L'hépatotoxicité du fluconazole s'est habituellement avérée réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients qui présentent des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique pendant un traitement par fluconazole doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition éventuelle d'une lésion hépatique plus grave.

Il faut informer le patient des symptômes pouvant indiquer la présence d'un effet hépatique grave (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et ictère). Le traitement par fluconazole doit alors être arrêté immédiatement et le patient doit consulter un médecin.

#### Système cardiovasculaire

Certains composés 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 en inhibant le courant potassique rectifiant entrant ( $I_{kir}$ ). L'allongement de l'intervalle QT causé par d'autres médicaments (par ex., amiodarone) peut être accentué par l'inhibition du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Depuis la mise sur le marché, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de *torsades de pointes* ont été signalés chez des patients traités par fluconazole. Ces notifications concernaient notamment des patients gravement atteints et présentant de multiples facteurs de risque parasites, tels qu'une cardiopathie structurelle, des anomalies électrolytiques et un traitement concomitant susceptible de contribuer au trouble. Les patients souffrant d'hypokaliémie et d'insuffisance cardiaque à un stade avancé présentent un risque accru de développer des arythmies ventriculaires et des *torsades de pointes* menaçant le pronostic vital.

Fluconazole Sandoz doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent des troubles potentiellement proarythmiques.

L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

#### Halofantrine

L'halofantrine, un substrat du CYP3A4, s'est avérée allonger l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.5).

#### Réactions dermatologiques

Dans de rares cas, des patients ont présenté des réactions cutanées exfoliatives, telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, au cours d'un traitement par fluconazole. Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été rapportée. Les patients atteints du SIDA ont davantage tendance à développer des réactions cutanées sévères à de nombreux médicaments. Si un patient traité pour une infection fongique superficielle présente une éruption cutanée attribuée au fluconazole, il convient d'arrêter le traitement par ce médicament. Les patients atteints d'une infection fongique invasive/systémique qui présentent des éruptions cutanées doivent être étroitement surveillés, et le fluconazole doit être arrêté en cas d'apparition de lésions bulleuses ou d'érythème polymorphe.

#### Hypersensibilité

De rares cas d'anaphylaxie ont été signalés (voir rubrique 4.3).

#### Cytochrome P450

Le fluconazole est un inhibiteur modéré du CYP2C9 et du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur puissant du CYP2C19. Il faut surveiller les patients sous fluconazole qui sont traités en concomitance par des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite et métabolisés par les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

#### Terfénadine

L'administration concomitante de doses quotidiennes de fluconazole inférieures à 400 mg et de terfénadine doit faire l'objet d'une surveillance attentive (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. Dès lors, il est conseillé aux prescripteurs de tenir compte de la prévalence de la résistance au fluconazole chez diverses espèces de *Candida*.

#### Fluconazole Sandoz contient du lactose et du sodium

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 de sodium (23 mg) par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### Supplémentaire pour Fluconazole Sandoz 200 mg gélules :

Le colorant azoïque rouge ponceau 4R 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 : des événements cardiaques ont été signalés, y compris des torsades de pointes, chez des patients ayant reçu une association de fluconazole et de cisapride. Une étude contrôlée a révélé que l'administration concomitante de fluconazole (200 mg une fois par jour) et de cisapride (20 mg quatre fois par jour), entraînait une élévation significative des taux plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QT. Le traitement concomitant par fluconazole et cisapride est donc contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Terfénadine : des études d'interaction ont été effectuées suite à la survenue de dysrythmies cardiaques graves secondaires à l'allongement de l'intervalle QTc chez des patients traités à la fois par un composé azolé antifongique et la terfénadine. Une étude portant sur l'administration d'une dose quotidienne de 200 mg de fluconazole n'a pas mis en évidence d'allongement de l'intervalle QTc. Une

autre étude menée à des doses quotidiennes de fluconazole de 400 mg et 800 mg a démontré que la prise de ce médicament à des doses égales ou supérieures à 400 mg par jour augmente significativement les taux plasmatiques de terfénadine lorsque celle-ci est administrée en concomitance. L'utilisation combinée du fluconazole à des doses de 400 mg ou plus et de terfénadine est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de doses quotidiennes de fluconazole inférieures à 400 mg et de terfénadine doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

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 de l'intervalle QT et, dans de rares cas, des *torsades de pointes*. L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Pimozide : bien que le phénomène n'ait pas été étudié *in vitro* ni *in vivo*, il est possible que l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide inhibe le métabolisme du pimozide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et, dans de rares cas, des *torsades de pointes*. L'administration concomitante de fluconazole et de pimozide est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Quinidine : bien que le phénomène n'ait pas été étudié *in vitro* ni *in vivo*, il est possible que l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine inhibe le métabolisme de cette dernière. L'utilisation de la quinidine a été associée à un allongement de l'intervalle QT et, dans de rares cas, à des *torsades de pointes*. L'administration concomitante de fluconazole et de quinidine est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

*L'utilisation concomitante des autres médicaments suivants n'est pas recommandée :*

Halofantrine : le fluconazole peut accroître les concentrations plasmatiques d'halofantrine par son effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine est susceptible d'accroître le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, *torsades de pointes*) et, par conséquent, de mort subite d'origine cardiaque. Cette association doit donc être évitée (voir rubrique 4.4).

*L'utilisation concomitante du médicament suivant nécessite la prise de précautions :*

Amiodarone : l'administration concomitante de fluconazole et d'amiodarone peut allonger davantage l'intervalle QT. Il conviendra de faire preuve de prudence en cas d'administration du fluconazole en concomitance avec de l'amiodarone, notamment si des doses élevées de fluconazole sont utilisées (800 mg).

*L'utilisation concomitante des autres médicaments suivants nécessite la prise de précautions et des ajustements posologiques :*

Effet d'autres médicaments sur le fluconazole

Rifampicine : l'administration concomitante de fluconazole et de rifampicine a entraîné une diminution de 25 % de l'AUC et a réduit de 20 % la demi-vie du fluconazole. Chez les patients recevant un traitement concomitant par rifampicine, il convient d'envisager une augmentation de la posologie du fluconazole.

Selon des études d'interactions, l'administration orale de fluconazole en association avec de la nourriture, de la cimétidine ou des antiacides, ou après une irradiation corporelle totale préalable à une

transplantation de moelle osseuse, n'entraîne aucune altération cliniquement significative de l'absorption du fluconazole.

Hydrochlorothiazide : dans une étude d'interaction pharmacocinétique, l'administration simultanée d'hydrochlorothiazide à doses multiples à des volontaires sains recevant du fluconazole a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique du fluconazole de 40 %. Un des effets de cette augmentation ne devrait nécessiter aucune modification de la posologie du fluconazole chez les sujets recevant des traitements concomitants par diurétiques.<sup>1</sup>

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

Le fluconazole est un inhibiteur modéré des isoenzymes 2C9 et 3A4 du cytochrome P450. Le fluconazole est également un inhibiteur puissant du CYP2C19. Outre les interactions observées/documentées mentionnées ci-dessous, l'administration concomitante de fluconazole et d'autres composés métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 entraîne un risque d'élévation des concentrations plasmatiques de ces composés. Il convient donc d'être prudent lors de l'utilisation de ces associations et de surveiller les patients attentivement. En raison de sa longue demi-vie, l'effet inhibiteur d'enzymes du fluconazole persiste 4 à 5 jours après l'arrêt du traitement par fluconazole (voir rubrique 4.3).

Abrocitinib : le fluconazole (inhibiteur du CYP2C19, 2C9, 3A4) a augmenté de 155 % l'exposition à la fraction active de l'abrocitinib. En cas d'administration concomitante avec le fluconazole, ajustez la posologie de l'abrocitinib conformément aux instructions dans le RCP de l'abrocitinib.

Alfentanil : lors d'un traitement concomitant par fluconazole (400 mg) et par alfentanil intraveineux (20 µg/kg) administré à des volontaires en bonne santé, l'AUC<sub>10</sub> de l'alfentanil s'est vue doublée, probablement suite à une inhibition du CYP3A4. Un ajustement de la dose d'alfentanil peut s'avérer nécessaire.

Amitriptyline, nortriptyline : le fluconazole renforce l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. La 5-nortriptyline et/ou la S-amitriptyline peut/peuvent être mesurée(s) lors de l'instauration de ce traitement combiné, puis après une semaine. La dose d'amitriptyline/de nortriptyline doit être ajustée si nécessaire.

Amphotéricine B : l'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B à des souris infectées, normales ou immunodéprimées, a donné les résultats suivants : faible effet antifongique additif contre l'infection systémique à *C. albicans*, absence d'interaction dans l'infection intracrânienne à *Cryptococcus neoformans* et antagonisme des deux médicaments dans l'infection systémique à *Aspergillus fumigatus*.

Anticoagulants : depuis la mise sur le marché et comme avec d'autres composés azolés antifongiques, des événements de type saignements (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna) ont été signalés en association avec un allongement du temps de prothrombine chez des patients traités à la fois par fluconazole et warfarine. Lors d'un traitement concomitant avec le fluconazole et la warfarine, le temps de prothrombine a été allongé jusqu'à 2 fois, probablement sous l'effet d'une inhibition du métabolisme de la warfarine par le CYP2C9. Chez les patients traités par un anticoagulant de type coumarinique ou de l'indanedione en même temps que par fluconazole, le temps de prothrombine doit être surveillé attentivement. Un ajustement de la dose de l'anticoagulant peut s'avérer nécessaire.

Benzodiazépines (à courte durée d'action), à savoir midazolam, triazolam : après l'administration orale de midazolam, le fluconazole a entraîné des élévations importantes des concentrations de midazolam et des effets psychomoteurs. Après l'administration concomitante de fluconazole 200 mg et de midazolam 7,5 mg, l'AUC et la demi-vie ont augmenté d'un facteur 3,7 et 2,2, respectivement. L'administration quotidienne de fluconazole 200 mg en association avec triazolam 0,25 mg par voie orale a augmenté l'AUC et la demi-vie du triazolam d'un facteur 4,4 et 2,3, respectivement. On a observé des effets potentialisés et prolongés du triazolam en cas de traitement concomitant par

fluconazole. Si l'administration concomitante d'un traitement par benzodiazépine est nécessaire chez des patients traités par fluconazole, il faut envisager de réduire la dose de benzodiazépine et les patients doivent être surveillés de façon appropriée.

Carbamazépine : le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine, et une augmentation de 30 % du taux sérique de cette dernière a été observée. Une toxicité liée à la carbamazépine peut se produire. Un ajustement de la dose de carbamazépine peut s'avérer nécessaire en fonction du rapport concentration/effet.

Antagonistes du calcium : certains antagonistes du calcium (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole est susceptible d'augmenter l'exposition systémique aux antagonistes du calcium. Une surveillance fréquente des effets indésirables est recommandée.

Célécoxib : au cours d'un traitement concomitant par fluconazole (200 mg par jour) et célécoxib (200 mg), la  $C_{max}$  et l'AUC du célécoxib ont augmenté de 68 % et 134 %, respectivement. En cas d'association au fluconazole, il peut s'avérer nécessaire de réduire de moitié la dose de célécoxib.

Cyclophosphamide : le traitement combiné par cyclophosphamide et fluconazole entraîne une élévation des concentrations sériques de bilirubine et de créatinine sérique. Cette association peut être utilisée à condition de tenir compte du risque de telles augmentations.

Fentanyl : un cas fatal d'intoxication par le fentanyl, due à une interaction potentielle entre le fentanyl et le fluconazole, a été signalé. Par ailleurs, chez des volontaires en bonne santé, on a montré que le fluconazole retardait significativement l'élimination du fentanyl. Une élévation des concentrations de fentanyl peut provoquer une dépression respiratoire. Les patients doivent être étroitement surveillés en raison du risque potentiel de dépression respiratoire. Un ajustement de la dose de fentanyl peut s'avérer nécessaire.

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase : L'administration concomitante du fluconazole et d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4, tels que l'atorvastatine et la simvastatine, ou par le CYP2C9, tels que la fluvastatine (diminution du métabolisme hépatique de la statine), augmente le risque de myopathie et de rhabdomyolyse (dose-dépendant). Si l'usage concomitant est jugé nécessaire, les patients doivent être surveillés pour des symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et les concentrations de créatine kinase doivent être contrôlées. Le traitement par un inhibiteur de la HMG-CoA réductase doit être interrompu si les concentrations de créatine kinase augmentent significativement, ou en cas de diagnostic ou de suspicion de myopathie ou de rhabdomyolyse. Des doses plus faibles d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent être nécessaires, comme indiqué dans l'information du produit de la statine.

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

Ivacaftor (seul ou combiné avec des médicaments de la même classe thérapeutique) : l'administration concomitante d'ivacaftor, un potentialisateur du régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), a augmenté l'exposition à l'ivacaftor de 3 fois et l'exposition à l'hydroxyméthyl-ivacaftor (M1) de 1,9 fois. Une réduction de la dose d'ivacaftor (seul ou combiné) est nécessaire, comme indiqué dans l'information du produit de l'ivacaftor (seul ou combiné).

Olaparib : des inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que le fluconazole font augmenter les concentrations plasmatiques d'olaparib ; l'utilisation concomitante n'est pas recommandée. Si l'association ne peut être évitée, limitez la dose d'olaparib à 200 mg deux fois par jour.

Immunosuppresseurs (p. ex. ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus) :

Ciclosporine : le fluconazole augmente significativement la concentration et l'AUC de la ciclosporine. Au cours d'un traitement concomitant par fluconazole (200 mg par jour) et ciclosporine (2,7 mg/kg/jour), on a observé une augmentation d'un facteur 1,8 de l'AUC de la ciclosporine. Cette association peut être utilisée en réduisant la dose de ciclosporine en fonction de sa concentration.

Évérolimus : bien qu'il n'ait pas été étudié *in vivo* ni *in vitro*, le fluconazole peut accroître les concentrations sériques de l'évérolimus en inhibant le CYP3A4.

Sirolimus : le fluconazole accroît les concentrations plasmatiques de sirolimus, vraisemblablement en inhibant le métabolisme du sirolimus via le CYP3A4 et la P-glycoprotéine. Cette association peut être utilisée moyennant un ajustement de la dose de sirolimus, basé sur les mesures effet/concentration.

Tacrolimus : le fluconazole peut aller jusqu'à quintupler les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale, sous l'effet d'une inhibition du métabolisme intestinal de ce médicament par le CYP3A4. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée lors de l'administration intraveineuse de tacrolimus. L'élévation des concentrations du tacrolimus a été associée à une néphrotoxicité. Les doses orales de tacrolimus doivent donc être réduites en fonction des concentrations de ce médicament.

Losartan : le fluconazole inhibe le métabolisme du losartan en son métabolite actif (E-31 74), qui est responsable de l'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II observé au cours du traitement par losartan. Il convient de mesurer régulièrement la tension artérielle des patients.

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

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

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens : la  $C_{max}$  et l'AUC du flurbiprofène ont été accrues de respectivement 23 et 81 % lors de l'administration concomitante de fluconazole, par rapport à l'administration isolée de flurbiprofène. De même, la  $C_{max}$  et l'AUC de l'isomère pharmacologiquement actif [ibuprofène S (+)] ont augmenté de respectivement 15 et 82 % en cas d'administration concomitante de fluconazole et d'ibuprofène racémique (400 mg), par rapport à l'administration isolée d'ibuprofène racémique.

Bien que le phénomène n'ait pas été spécifiquement étudié, le fluconazole peut accroître l'exposition systémique aux autres AINS métabolisés par le CYP2C9 (p. ex. naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Il est dès lors recommandé de surveiller fréquemment les effets indésirables et la toxicité des AINS. Un ajustement de la dose des AINS peut s'avérer nécessaire.

Phénytoïne : le fluconazole inhibe le métabolisme hépatique de la phénytoïne. L'administration concomitante répétée de 200 mg de fluconazole et de 250 mg de phénytoïne par voie intraveineuse peut provoquer une hausse de 75 % de l'AUC et une hausse de 128 % de la  $C_{min}$  de phénytoïne. En cas d'administration concomitante, les taux sériques de phénytoïne doivent être surveillés afin d'éviter toute toxicité de la phénytoïne.

Prednisone : selon un rapport isolé, un patient ayant subi une transplantation hépatique et traité par prednisone a contracté une insuffisance corticosurrénale aiguë à l'arrêt d'un traitement de trois mois par fluconazole. L'arrêt du fluconazole avait sans doute provoqué une hausse de l'activité du CYP3A4, responsable d'une accélération du métabolisme de la prednisone. Les patients traités à long terme par fluconazole et prednisone doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter une éventuelle insuffisance corticosurrénale à l'arrêt du fluconazole.

Rifabutine : le fluconazole augmente les concentrations sériques de rifabutine, provoquant un accroissement de l'AUC de la rifabutine pouvant atteindre jusqu'à 80 %. Des cas d'uvéïte ont été signalés chez des patients auxquels du fluconazole et de la rifabutine étaient administrés simultanément. Il convient donc de dépister les symptômes de toxicité de la rifabutine en cas d'utilisation de ce traitement combiné.

Saquinavir : le fluconazole accroît l'AUC et la  $C_{max}$  du saquinavir d'environ 50 et 55 %, respectivement, en inhibant le métabolisme hépatique du saquinavir par le CYP3A4 et en inhibant la glycoprotéine P. Les interactions avec le saquinavir/ritonavir n'ont pas été étudiées et pourraient être plus marquées. Un ajustement de la dose de saquinavir peut s'avérer nécessaire.

Sulfonylurées : le fluconazole s'est avéré allonger la demi-vie sérique des sulfonylurées orales administrées en concomitance (p. ex. chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires en bonne santé. Il est recommandé de surveiller fréquemment la glycémie et de réduire de façon appropriée la dose de la sulfonylurée pendant l'administration concomitante.

Théophylline : dans une étude d'interactions contrôlée par placebo, l'administration de fluconazole 200 mg pendant 14 jours a entraîné une diminution de 18 % de la vitesse moyenne de clairance plasmatique de la théophylline. Dès lors, les patients qui sont traités par des doses élevées de théophylline ou qui présentent par ailleurs un risque accru de toxicité à la théophylline doivent faire l'objet d'un dépistage des signes d'une telle toxicité s'ils reçoivent du fluconazole. Le traitement devra être modifié si de tels signes apparaissent.

Tofacitinib : l'exposition au tofacitinib augmente lorsque le tofacitinib est administré en concomitance avec des médicaments entraînant à la fois une inhibition modérée du CYP3A4 et une puissante inhibition du CYP2C19 (p. ex. le fluconazole). Il est donc recommandé de réduire la dose de tofacitinib à 5 mg une fois par jour lorsqu'il est associé à ces médicaments.

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

Alcaloïdes de la pervenche : bien que le phénomène n'ait pas été étudié, le fluconazole peut augmenter les taux plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche (p. ex. vincristine et vinblastine) et provoquer une neurotoxicité ; ceci pourrait résulter de l'effet inhibiteur sur le CYP3A4.

Vitamine A : selon une observation clinique, un patient traité par une association d'acide tout-trans-rétinoïque (forme acide de la vitamine A) et de fluconazole a présenté des effets indésirables sur le SNC, se manifestant par un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne disparaissant à l'arrêt du traitement par fluconazole. Cette association peut être utilisée, mais le risque d'effets indésirables sur le SNC doit être gardé à l'esprit.

Voriconazole : (inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4) : l'administration concomitante de voriconazole oral (400 mg toutes les 12 h pendant 1 jour, puis 200 mg toutes les 12 h pendant 2,5 jours) et de fluconazole oral (400 mg le jour 1, puis 200 mg toutes les 24 h pendant 4 jours) à 8 sujets masculins en bonne santé a induit une augmentation moyenne de 57 % de la  $C_{max}$  (IC à 90 % : 20 %, 107 %) et de 79 % de l'AUC du voriconazole (IC à 90 % : 40 %, 128 %). Il n'a pas été déterminé quelle réduction de dose et/ou de la fréquence d'administration du voriconazole et du fluconazole permettrait d'éliminer cet effet. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée lorsque le voriconazole est utilisé après le fluconazole dans le cadre d'un traitement séquentiel.

Zidovudine : le fluconazole accroît la  $C_{max}$  et l'AUC de la zidovudine de 84 % et 75 %, respectivement, sous l'effet d'une diminution d'environ 45 % de la clairance de la zidovudine orale. La demi-vie de la zidovudine était également allongée d'environ 128 % dans le cadre d'un traitement combiné par fluconazole. Les patients recevant cette association doivent être surveillés en vue de détecter l'apparition d'effets indésirables de la zidovudine. Il est possible qu'une réduction de dose de la zidovudine doive être envisagée.

Azithromycine : une étude ouverte, randomisée, à trois volets et croisée, menée sur 18 sujets en bonne santé, 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 relevée entre le fluconazole et l'azithromycine.

Contraceptifs oraux : deux études pharmacocinétiques ont été menées avec un contraceptif oral combiné et des doses multiples de fluconazole. Aucun effet pertinent n'a été constaté sur les taux d'hormones dans l'étude portant sur la dose de 50 mg de fluconazole, alors qu'à 200 mg par jour, les AUC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel augmentaient de 40 et 24 %, respectivement. Il est donc peu probable que l'utilisation de telles doses multiples de fluconazole altère l'efficacité du contraceptif oral combiné.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Une étude d'observation a suggéré un risque accru d'avortement spontané chez les femmes traitées par fluconazole au cours du premier trimestre.

Les données sur quelques milliers de femmes enceintes traitées avec une dose cumulée  $\leq 150$  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  $\leq 450$  mg par rapport aux femmes traitées avec des azolés topiques et à environ 4 cas supplémentaires pour 1 000 femmes traitées avec des doses cumulées supérieures à 450 mg. Le risque relatif ajusté était de 1,29 (IC à 95 % 1,05 à 1,58) pour 150 mg de fluconazole par voie orale et de 1,98 (IC à 95 % 1,23 à 3,17) pour les doses supérieures à 450 mg de fluconazole.

Des malformations congénitales multiples (y compris brachycéphalie, dysplasie auriculaire, fontanelle antérieure géante, incurvation fémorale et synostose radio-humérale) ont été rapportées chez des nourrissons dont les mères étaient traitées pendant trois mois ou plus par des doses élevées de fluconazole (400-800 mg/jour) pour une coccidiomycose. La relation entre ces effets et le fluconazole n'est pas claire.

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

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Pendant la grossesse, le fluconazole ne doit pas être utilisé à des doses standards ni en traitement à court terme, sauf en cas de nécessité absolue.

Le fluconazole à dose élevée et/ou à long terme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'infection menaçant potentiellement le pronostic vital.

##### Allaitement

Le fluconazole est excrété dans le lait maternel et y atteint des concentrations similaires aux concentrations plasmatiques (voir section 5.2). L'allaitement peut être poursuivi après l'administration d'une dose unique de 150 mg de fluconazole. L'allaitement n'est pas recommandé après l'administration répétée ou l'administration de doses élevées de fluconazole. Les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en compte au même titre que le besoin clinique de la mère de prendre Fluconazole Sandoz et les effets indésirables potentiels de Fluconazole Sandoz sur l'enfant allaité ou l'affection maternelle sous-jacente.

#### Fertilité

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

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

Les effets de Fluconazole Sandoz sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Les patients doivent être informés du risque de survenue d'étourdissement ou de convulsions (voir rubrique 4.8) pendant le traitement par Fluconazole Sandoz. Ils doivent savoir qu'ils ne peuvent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines s'ils présentent l'un de ces symptômes.

#### **4.8 Effets indésirables**

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

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

Les effets indésirables suivants ont été observés et signalés au cours de traitements par fluconazole, selon les fréquences suivantes : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Anémie	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie	
<b>Affections du système immunitaire</b>			Anaphylaxie	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Diminution de l'appétit	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie	
<b>Affections psychiatriques</b>		Somnolence, insomnie		
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Convulsions, paresthésie, étourdissements, dysgueusie	Tremblements	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Vertige		
<b>Affections</b>			<i>Torsade de pointes</i>	

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>cardiaques</b>			(voir rubrique 4.4.), allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales, vomissements diarrhée, nausées	Constipation dyspepsie, flatulences sécheresse buccale		
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Elévation de l'alanine aminotransférase (voir rubrique 4.4), élévation de l'aminotransférase (voir rubrique 4.4), élévation de la phosphatase alcaline (voir rubrique 4.4)	Cholestase (voir rubrique 4.4.), ictère (voir rubrique 4.4.), élévation de la bilirubine (voir rubrique 4.4.)	Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), nécrose hépatocellulaire (voir rubrique 4.4), hépatite (voir rubrique 4.4.), lésions hépatocellulaires (voir rubrique 4.4)	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Eruption cutanée (voir rubrique 4.4.)	Dermatite médicamenteuse* (voir rubrique 4.4), urticaire (voir rubrique 4.4.), prurit, augmentation de la transpiration	Syndrome de Lyell (voir rubrique 4.4), syndrome de Stevens-Johnson (voir rubrique 4.4), pustulose exanthémateuse généralisée aiguë (voir rubrique 4.4), dermatite exfoliative, angioœdème, œdème du visage, alopecie	Syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Myalgies		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fatigue, malaise, asthénie, fièvre		

\*y compris dermatite médicamenteuse fixe

En outre, pour Fluconazole Sandoz 200 mg :

Fluconazole Sandoz 200 mg gélules contient le colorant rouge ponceau 4R (E 124), qui est susceptible de provoquer des réactions allergiques.

#### Population pédiatrique

La nature et l'incidence des effets indésirables et des anomalies de laboratoire enregistrés dans le cadre des essais cliniques pédiatriques sont comparables à celles observées chez les adultes, sauf pour l'indication de candidose génitale.

### Déclaration d'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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet :

[www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

## **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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés, Code ATC : J02AC01.

#### Mécanisme d'action

Le fluconazole est un antifongique triazolé. Son principal mode d'action consiste à inhiber la déméthylation fongique du 14 alpha-lanostérol induite par le cytochrome P450, une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de stérols 14 alpha-méthyl corrèle avec la perte résultante d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Le fluconazole présente une plus grande sélectivité pour les enzymes fongiques dépendant du cytochrome P450 que pour différents systèmes enzymatiques mammifères régis par le cytochrome P450.

L'administration de fluconazole, à raison de 50 mg par jour pendant 28 jours, n'a pas affecté les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes ni les concentrations de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le fluconazole administré à raison de 200 à 400 mg par jour n'exerce aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations de stéroïdes endogènes ni sur la réaction stimulée par l'ACTH chez des volontaires en bonne santé de sexe masculin. Les études d'interactions menées avec l'antipyrine ont démontré que le fluconazole administré en doses uniques ou multiples de 50 mg n'a aucun effet sur le métabolisme de l'antipyrine.

#### Sensibilité *in vitro*

*In vitro*, le fluconazole présente une action antifongique sur la plupart des espèces *Candida* fréquentes sur le plan clinique (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. Les CMI et la valeur seuil épidémiologique (ECOFF) du fluconazole pour *C. guilliermondii* sont plus élevées que pour *C. albicans*.

Le fluconazole présente également une action *in vitro* contre *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus gattii*, ainsi que contre les moisissures *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* et *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans les études animales, on a observé une corrélation entre les valeurs CMI et l'efficacité contre les mycoses expérimentales dues à *Candida* spp. Dans les études cliniques, il existe une relation quasi

linéaire de 1:1 entre l'AUC et la dose de fluconazole. Il existe aussi une relation directe, bien qu'imparfaite, entre l'AUC ou la dose et l'obtention d'une réponse clinique efficace de la candidose buccale au traitement, et dans une moindre mesure de la candidémie. De même, une guérison est moins probable dans les infections provoquées par des souches présentant une CMI plus élevée pour le fluconazole.

### Mécanismes de résistance

*Candida* spp. a développé plusieurs mécanismes de résistance aux antifongiques azolés. Les souches fongiques qui ont développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance sont connues pour présenter des concentrations minimales inhibitrices (CMI) élevées pour le fluconazole, ce qui réduit l'efficacité *in vivo* et en clinique.

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

Des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, présentant souvent une sensibilité intrinsèquement réduite (*C. glabrata*) ou une résistance au fluconazole (par exemple, *C. krusei*, *C. auris*) ont été rapportés. Ces infections peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif.

### Concentrations critiques EUCAST

Sur la base des analyses des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), de la sensibilité *in vitro* et de la réponse clinique, le comité EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) ont établi des concentrations critiques pour le fluconazole pour l'espèce *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2020)-version 3 ; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, tableaux des concentrations critiques pour l'interprétation des CMI, version 10.0, valable à partir du 04/02/2020). Ces concentrations ont été classées en deux sous-composantes : les concentrations 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 les concentrations critiques liées à l'espèce, pour les espèces plus fréquemment associées aux infections humaines. Ces concentrations critiques sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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

S = Sensible, R = Résistant

A = Les concentrations critiques non liées à l'espèce ont été essentiellement déterminées sur la base des données PK/PD et sont indépendantes des distributions des CMI des espèces spécifiques. Elles sont utilisées pour les organismes qui n'ont pas de concentrations critiques spécifiques.

-- = Les tests de sensibilité ne sont pas recommandés, car cette espèce est une mauvaise cible pour le traitement par ce médicament.

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le fluconazole possède à peu près les mêmes propriétés pharmacocinétiques après administration par voie orale et par voie intraveineuse.

### Absorption

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et les taux plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) s'élèvent à plus de 90 % des concentrations atteintes après une administration intraveineuse. L'absorption orale du fluconazole n'est pas influencée par la prise simultanée d'aliments. Les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre sont atteintes 0,5 à 1,5 heure après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose administrée. Les taux à l'équilibre sont atteints à 90 % en l'espace de 4 à 5 jours en cas d'utilisation de doses multiples unquotidiennes. L'administration d'une dose d'attaque (jour 1) équivalant au double de la dose quotidienne permet d'atteindre, à partir du jour 2, des concentrations plasmatiques équivalentes à 90 % des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre.

### Distribution

Le volume de distribution apparent avoisine le volume total en eau de l'organisme. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12 %).

Le fluconazole a montré une bonne pénétration dans tous les liquides corporels étudiés. Les concentrations relevées dans la salive et les expectorations sont similaires à celles observées dans les taux plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les concentrations de fluconazole dans le liquide céphalo-rachidien s'élèvent à 80 % des concentrations plasmatiques correspondantes.

Le fluconazole se retrouve dans la peau en concentrations élevées - bien supérieures aux taux sériques - dans la couche cornée, l'épiderme et le derme ainsi que la transpiration eccrine. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. Lors de l'administration d'une dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole s'élevait à 73 µg/g après 12 jours de traitement, et était encore de 5,8 µg/g 7 jours après l'arrêt du traitement. Lors de l'administration d'une dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée s'élevait à 23,4 µg/g au jour 7, et atteignait encore 7,1 µg/g 7 jours après la seconde dose.

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois de traitement à raison de 150 mg une fois par semaine était de 4,05 µg/g pour les ongles sains et de 1,8 µg/g pour les ongles malades. Le fluconazole était toujours mesurable dans les échantillons d'ongles 6 mois après la fin du traitement.

### Biotransformation

Le fluconazole n'est métabolisé que dans une faible mesure. Pour une dose radioactive, seulement 11 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Le fluconazole est un inhibiteur modéré des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Le fluconazole est également un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP2C19.

### Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. L'élimination se fait principalement par voie rénale : environ 80 % de la dose administrée aboutit dans l'urine sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Il n'y a aucun signe de présence de métabolites circulants.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet l'administration d'une dose unique en cas de candidose vaginale et d'une dose quotidienne ou hebdomadaire pour les autres indications.

### Pharmacocinétique en cas d'altération de la fonction rénale

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, (FG < 20 ml/min), la demi-vie a augmenté de 30 à 98 heures. Par conséquent, il est nécessaire de réduire la dose. Le fluconazole est éliminé par

hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Après une séance d'hémodialyse de trois heures, environ 50 % du fluconazole est éliminé du sang.

#### Pharmacocinétique pendant l'allaitement

Une étude pharmacocinétique menée sur dix femmes allaitantes, qui avaient temporairement ou définitivement arrêté d'allaiter leurs nourrissons, a évalué les concentrations de fluconazole dans le plasma et 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 celle du plasma maternel. La concentration maximale moyenne dans le lait maternel était de 2,61 mg/l à 5,2 heures post-dose. La dose quotidienne estimée pour le nourrisson de fluconazole provenant du lait maternel (en supposant une consommation moyenne de lait de 150 ml/kg/jour) basée sur la concentration maximale moyenne dans le lait est de 0,39 mg/kg/jour, ce qui représente environ 40 % de la dose néonatale recommandée (<2 semaines d'âge) ou 13 % de la dose recommandée chez le nourrisson pour la candidose des muqueuses.

#### 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 AUC 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 i.v. 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. La surface 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 1328 (extrêmes : 1040–1680) le jour 13.

#### Pharmacocinétique chez les patients âgés

Une étude pharmacocinétique a été réalisée chez 22 sujets âgés de 65 ans ou plus recevant une dose orale unique de 50 mg de fluconazole. Parmi ces patients, 10 ont également reçu un diurétique en concomitance. La  $C_{max}$  était de 1,54 µg/ml et a été atteinte 1,3 heure après administration de la dose. L'AUC moyenne était de  $76,4 \pm 20,3$  µg·h/ml et la demi-vie terminale moyenne était de 46,2 heures. Ces valeurs pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs analogues rapportées chez les volontaires masculins jeunes en bonne santé. L'administration concomitante d'un diurétique n'a pas modifié significativement l'AUC ni la  $C_{max}$ . En outre, la clairance de la créatinine (74 ml/min), le pourcentage de médicament récupéré dans l'urine sous forme inchangée (0-24 h, 22 %) et les estimations de la clairance rénale du fluconazole (0,124 ml/min/kg) pour les patients âgés étaient généralement moins élevés que ceux mesurés chez les volontaires plus jeunes. L'élimination modifiée du fluconazole chez les patients âgés semble être liée à la réduction de la fonction rénale dans ce groupe d'individus.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

#### Carcinogénèse

Le fluconazole n'a démontré aucun potentiel carcinogène chez les souris et les rats traités pendant 24 mois par des doses orales de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/jour (environ 2 à 7 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités par 5 et 10 mg/kg/jour présentaient une incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires.

#### Mutagénèse

Le fluconazole, avec ou sans activation métabolique, s'est révélé négatif lors de tests de détermination du pouvoir mutagène réalisés sur 4 souches de *Salmonella typhimurium* et sur les cellules de lymphome de souris L5178Y. Des études cytogénétiques *in vivo* (cellules de moelle osseuse murine après l'administration par voie orale de fluconazole) et *in vitro* (lymphocytes humains exposés au fluconazole à 1 000 µg/ml) n'ont montré aucune preuve de mutations chromosomiques.

#### Toxicité sur la reproduction

Le fluconazole n'a pas affecté la fécondité chez les rats mâles et femelles traités par des doses quotidiennes orales de 5, 10 ou 20 mg/kg ou par des doses parentérales de 5, 25 ou 75 mg/kg.

Aucun effet n'a été observé sur les fœtus aux doses de 5 ou 10 mg/kg. On a toutefois relevé davantage de variations anatomiques chez les fœtus (côtes surnuméraires, dilatation du bassin) et des retards d'ossification ont été observés aux doses de 25 et de 50 mg/kg ainsi qu'à des doses plus élevées. Aux doses s'échelonnant de 80 mg/kg à 320 mg/kg, on a observé une augmentation de la létalité embryonnaire chez les rats, ainsi que des anomalies fœtales, notamment des côtes ondulées, des fentes palatines et des anomalies de l'ossification cranio-faciale.

La mise bas était légèrement retardée aux doses orales de 20 mg/kg, et on a noté une dystocie ainsi qu'un allongement de la mise bas chez plusieurs femelles aux doses de 20 mg/kg et de 40 mg/kg administrées par voie intraveineuse. Les troubles de la parturition se sont traduits par une légère augmentation du nombre de ratons mort-nés et une diminution de la survie néonatale à ces doses. Ces effets sur la parturition concordent avec l'effet de réduction des œstrogènes spécifique à l'espèce produit par les doses élevées de fluconazole. Cette modification hormonale n'a pas été observée chez les femmes traitées par fluconazole (voir rubrique 5.1).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Contenu de la gélule :

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

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

*Fluconazole Sandoz 50 mg gélules :*  
Gélatine  
Dioxyde de titane (E 171)  
Carmin d'indigo (E 132)

*Fluconazole Sandoz 150 mg gélules :*  
Gélatine

Dioxyde de titane (E 171)

*Fluconazole Sandoz 200 mg gélules :*

Gélatine

Dioxyde de titane (E 171)

Carmin d'indigo (E 132)

Rouge Ponceau 4R (E 124)

*Encre d'impression :*

Gomme laque

Oxyde de fer noir (E 172)

Propylène glycol (E 1520)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

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

Les gélules sont conditionnées en plaquettes en PVC blanc, opaque/aluminium et placées dans une boîte.

***Gélules de 50 mg :***

Emballages contenant 1, 3, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 et 100 gélules.

***Gélules de 150 mg :***

Emballages contenant 1 et 2 gélules.

***Gélules de 200 mg :***

7, 10, 14, 20, 30, 50 et 100 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 MARCHE**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Fluconazole Sandoz 50 mg gélules : BE263855

Fluconazole Sandoz 150 mg gélules : BE263873

Fluconazole Sandoz 200 mg gélules: BE263882

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 mars 2003

Date de dernier renouvellement : 01 février 2008

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

10/2023