

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Fluconazole Teva 50 mg gélules
Fluconazole Teva 150 mg gélules
Fluconazole Teva 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fluconazole Teva 50 mg gélules

Chaque gélule contient 50 mg de fluconazole.

Excipient(s) à effet notoire : Chaque gélule contient 47 mg de lactose monohydraté.

Fluconazole Teva 150 mg gélules

Chaque gélule contient 150 mg de fluconazole.

Excipient(s) à effet notoire : Chaque gélule contient 141 mg de lactose monohydraté.

Fluconazole Teva 200 mg gélules

Chaque gélule contient 200 mg de fluconazole.

Excipient(s) à effet notoire : Chaque gélule contient 188 mg de lactose monohydraté et 0,090 mg d'azorubine (E122).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules

Fluconazole Teva 50 mg gélules

Gélules de gélatine avec capuchon opaque bleu pâle et corps opaque blanc.

Fluconazole Teva 150 mg gélules

Gélules de gélatine avec capuchon opaque bleu pâle et corps opaque bleu pâle.

Fluconazole Teva 200 mg gélules

Gélules de gélatine avec capuchon opaque pourpre et corps opaque blanc.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le fluconazole est indiqué dans les infections fongiques suivantes (voir rubrique 5.1).

Chez les adultes, le fluconazole est indiqué pour le traitement des affections suivantes :

- Méningite à cryptocoques (voir rubrique 4.4).

- Coccidioïdomycose (voir rubrique 4.4).
- Candidose invasive.
- Candidose muqueuse, y compris candidose oropharyngée et œsophagienne, candidurie et candidose cutanéomuqueuse chronique.
- Candidose buccale atrophique chronique (douleur secondaire au port d'un dentier) si l'hygiène buccodentaire ou le traitement topique sont insuffisants.
- Candidose vaginale, aiguë ou récurrente ; lorsqu'un traitement local n'est pas approprié.
- Balanite candidosique, lorsqu'un traitement local n'est pas approprié.
- Dermatomycose, y compris les infections à *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* et les infections dermiques à *Candida* lorsqu'un traitement systémique est indiqué.
- Infection à *Tinea unguinum* (onychomycose), lorsque le traitement par d'autres agents n'est pas approprié.

Chez les adultes, le fluconazole est indiqué pour la prophylaxie des affections suivantes :

- Récidive d'une méningite à cryptocoques chez des patients présentant un risque élevé de rechute.
- Récidive d'une candidose oropharyngée ou œsophagienne chez des patients infectés par le VIH et présentant un risque élevé de rechute.
- Pour diminuer l'incidence des récurrences d'une candidose vaginale (au moins 4 épisodes par an).
- Prophylaxie des infections à *Candida* chez des patients souffrant d'une neutropénie prolongée (p. ex. patients atteints de tumeurs hématologiques malignes et traités par chimiothérapie, ou patients recevant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1)).

Le fluconazole est indiqué chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les jeunes enfants, les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans :

Le fluconazole est utilisé pour le traitement des candidoses muqueuses (oropharyngée, œsophagienne), des candidoses invasives, des méningites à cryptocoques et pour la prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients immunodéprimés. Le fluconazole peut s'utiliser comme traitement d'entretien pour prévenir les récurrences de méningite à cryptocoques chez les enfants présentant un risque élevé de rechute (voir rubrique 4.4).

Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens de laboratoire. Cependant, une fois que ces résultats sont disponibles, le traitement antifongique doit être adapté en conséquence.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose quotidienne de fluconazole doit être basée sur la nature et la sévérité de la mycose. Le traitement des types d'infection nécessitant des administrations répétées sera poursuivi 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

Indications		Posologie	Durée du traitement
Cryptococcose	Traitement de la méningite à cryptocoques	Dose de charge : 400 mg le premier jour Doses suivantes : 200 mg à 400 mg une fois par jour	Généralement au moins 6 à 8 semaines. Dans les infections potentiellement fatales, la dose quotidienne peut être augmentée à 800 mg
	Traitement d'entretien pour prévenir une récurrence de la méningite à cryptocoques chez les patients présentant un risque élevé de rechute	200 mg une fois par jour	Durée indéterminée à une dose quotidienne 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. Le traitement par une dose de 800 mg par jour peut être envisagé pour certaines infections, notamment en cas d'atteinte méningée.
Candidose invasive		Dose de charge : 800 mg le premier jour Doses ultérieures : 400 mg une fois par jour	En général, la durée recommandée du traitement de la candidémie est de 2 semaines après l'obtention du premier résultat d'hémoculture négatif et après la résolution des signes et symptômes attribuables à la candidémie.
Traitement de la candidose muqueuse	Candidose oropharyngée	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le premier jour Doses ultérieures : 100 mg à 200 mg une fois par jour	7 à 21 jours (jusqu'à la rémission de la candidose oropharyngée). Des durées plus longues peuvent être appliquées chez les patients ayant une altération sévère de la fonction immunitaire.
	Candidose œsophagienne	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le premier jour	14 à 30 jours (jusqu'à la rémission de la candidose)

		Doses ultérieures : 100 mg à 200 mg une fois par jour	œsophagienne). Des durées plus longues peuvent être appliquées chez les patients ayant une altération sévère de la fonction immunitaire.
	Candidurie	200 mg à 400 mg une fois par jour	7 à 21 jours. Des durées plus longues peuvent être appliquées chez les patients ayant une altération sévère de la fonction immunitaire.
	Candidose atrophique chronique	50 mg une fois par jour	14 jours
	Candidose cutanéomuqueuse chronique	50 mg à 100 mg une fois par jour	Jusqu'à 28 jours. Durées plus longues en fonction de la sévérité de l'infection ou de l'immunodépression sous-jacente et de l'infection
Prévention de récurrence d'une candidose muqueuse chez des patients infectés par le VIH et présentant un risque élevé de rechute	Candidose oropharyngée	100 mg à 200 mg une fois par jour, ou 200 mg 3 fois par semaine	Durée indéterminée chez les patients ayant une immunodépression chronique
	Candidose œsophagienne	100 mg à 200 mg une fois par jour, ou 200 mg 3 fois par semaine	Durée indéterminée chez les patients ayant une immunodépression chronique
Candidose génitale	Candidose vaginale aiguë	150 mg	Dose unique
	Balanite candidosique		
	Traitement et prophylaxie de récurrence d'une candidose vaginale (au moins 4 épisodes par an)	150 mg tous les trois jours, avec un total de 3 doses (jours 1, 4 et 7), puis 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, l'infection à <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> (<i>onychomycose</i>)	150 mg une fois par semaine	Poursuivre le traitement jusqu'au remplacement de l'ongle infecté (repousse d'un ongle non infecté). La repousse des ongles des doigts et des orteils nécessite normalement respectivement 3 à 6 mois et 6 à 12 mois. Néanmoins, la vitesse de croissance peut varier largement entre les individus et en fonction de l'âge. Après le traitement efficace des infections chroniques à long terme, les ongles peuvent parfois rester déformés.
Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients ayant une neutropénie prolongée		200 mg à 400 mg une fois par jour	Le traitement doit débuter plusieurs jours avant le moment prévu d'apparition de la neutropénie et se poursuivre pendant 7 jours après la résolution de la neutropénie (nombre de neutrophiles supérieur à 1000 cellules par mm ³).

Populations particulières

Patients âgés

Ajuster la posologie en fonction de la fonction rénale (voir « *Insuffisance rénale* »).

Insuffisance rénale

Fluconazole Teva est principalement excrété dans les urines sous forme de substance active inchangée. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas de traitement à dose unique. Chez les patients (y compris la population pédiatrique) ayant une altération de la fonction rénale et recevant des doses multiples de fluconazole, administrer une dose initiale de 50 mg à 400 mg en fonction de la posologie quotidienne recommandée pour l'indication. Après l'administration de cette dose initiale de charge, déterminer la dose quotidienne (selon l'indication) selon 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 en 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

Les données disponibles étant limitées chez les patients ayant une insuffisance hépatique, administrer le fluconazole avec prudence chez les patients ayant une dysfonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

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

Comme c'est le cas pour les infections similaires chez les adultes, la durée du traitement est déterminée en fonction de la réponse clinique et mycologique. Le fluconazole s'administre en une seule prise quotidienne.

Pour les patients pédiatriques ayant une altération de la fonction rénale, voir la posologie indiquée à la rubrique « *Insuffisance rénale* ». La pharmacocinétique du fluconazole n'a pas été étudiée au sein de la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (pour les « Nouveau-nés à terme » présentant souvent une immaturité rénale, veuillez consulter le paragraphe ci-dessous).

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

Indication	Posologie	Recommandations
Candidose muqueuse	Dose initiale : 6 mg/kg Doses ultérieures : 3 mg/kg une fois par jour	La dose initiale peut être utilisée le premier jour pour atteindre plus rapidement les taux à l'état d'équilibre
Candidose invasive Méningite à cryptocoques	Dose : 6 à 12 mg/kg une fois par jour	En fonction de la sévérité de la maladie
Traitement d'entretien pour prévenir une récurrence de méningite à cryptocoques chez les enfants présentant un risque élevé de rechute	Dose : 6 mg/kg une fois par jour	En fonction de la sévérité de la maladie
Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients immunodéprimés	Dose : 3 à 12 mg/kg par jour	En fonction de l'ampleur et de la durée de la neutropénie induite (voir posologie chez les adultes)

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans) :

Le prescripteur doit évaluer la posologie la plus appropriée (chez les adultes ou les enfants) en fonction du poids et du développement pubère. Les données cliniques indiquent que la clairance du fluconazole est plus élevée chez les enfants que chez les adultes. Une dose de 100, 200 et 400 mg chez l'adulte correspond à une dose de 3, 6 et 12 mg/kg chez l'enfant pour obtenir une exposition systémique comparable.

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

Nouveau-nés à terme (0 à 27 jours) :

Les nouveau-nés éliminent lentement le fluconazole. Il existe peu de données pharmacocinétiques pour justifier l'utilisation de cette posologie chez les nouveau-nés à terme (voir rubrique 5.2).

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

Mode d'administration

Le fluconazole peut s'administrer par voie orale (gélules et poudre pour suspension buvable) ou par perfusion intraveineuse (solution pour perfusion). Le choix de la voie d'administration dépend de l'état clinique du patient. Au cours 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 gélule n'est pas adaptée aux nourrissons et aux jeunes enfants. Des formulations orales liquides de fluconazole sont disponibles et mieux adaptées à cette population.

Avaler les gélules entières, indépendamment des repas.

4.3 Contre-indications

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

Les résultats d'une étude d'interactions à doses répétées ont révélé que l'administration concomitante de terfénaire est contre-indiquée chez les patients recevant des doses répétées égales ou supérieures à 400 mg de fluconazole par jour. L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT et métabolisés par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 (p. ex.

cisapride, astémizole, pimozide, quinidine et 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 d'une infection à *Tinea capitis* chez les enfants. Il ne s'est pas avéré supérieur à la griséofulvine et le taux global de succès était inférieur à 20 %. Le fluconazole ne doit donc pas être utilisé pour le traitement d'une infection à *Tinea capitis*.

Cryptococcose

Les données sont limitées concernant l'efficacité du fluconazole dans le traitement de la cryptococcose au niveau d'autres endroits (p. ex. cryptococcose pulmonaire et cutanée), ce qui ne permet l'émission d'aucune recommandation concernant la posologie.

Mycoses endémiques profondes

Les données sont limitées concernant l'efficacité du fluconazole dans le traitement d'autres formes de mycoses endémiques, p. ex. paracoccidioïdomycose, la sporotrichose lymphocutanée et l'histoplasmosse, ce qui ne permet l'émission d'aucune recommandation spécifique concernant la posologie.

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* (voir rubrique 5.1).

Système rénal

Le fluconazole doit s'administrer avec prudence chez les patients ayant une dysfonction rénale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance surrénale

Le kétoconazole est connu pour provoquer une insuffisance surrénale qui peut également s'observer avec le fluconazole, même si les cas sont rares.

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

Système hépatobiliaire

Le fluconazole doit s'administrer avec prudence chez les patients ayant une dysfonction hépatique.

Le traitement par fluconazole a été associé à de rares cas de toxicité hépatique sévère, y compris de cas fatals, principalement chez des patients ayant des affections médicales sous-jacentes sévères. En cas d'hépatotoxicité associée au traitement par fluconazole, aucune corrélation évidente n'a été observée avec la dose quotidienne totale, la durée du traitement, le sexe ou l'âge du patient. L'hépatotoxicité du fluconazole était généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Surveiller étroitement les patients présentant des anomalies des tests de fonction hépatique pendant le traitement par fluconazole afin d'éviter le développement d'une atteinte hépatique plus sévère. Informer le patient concernant les symptômes suggestifs d'effets hépatiques sévères (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et ictère). Le traitement par fluconazole doit immédiatement être interrompu et le patient doit consulter un médecin.

Systeme cardiovasculaire

Certains dérivés azolés, y compris le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT sur 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 post-marketing, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients prenant du fluconazole. Ces cas concernaient des patients sévèrement malades et présentant des facteurs de risque confondants multiples potentiellement contributifs, tels qu'une cardiopathie structurale, des anomalies électrolytiques et un traitement concomitant. Les patients souffrant d'hypokaliémie et d'insuffisance cardiaque avancée présentent un risque accru d'arythmies ventriculaires et de *torsades de pointes* potentiellement fatales.

Le fluconazole doit s'administrer avec prudence chez les patients ayant des affections potentiellement pro-arythmiques. L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT et métabolisés par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Halofantrine

On a constaté que l'halofantrine induit un allongement de l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et qu'elle est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine est donc déconseillée (voir rubrique 4.5).

Réactions dermatologiques

Pendant un traitement par fluconazole, de rares patients ont présenté des réactions cutanées exfoliatives telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique. Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été rapportée. Les patients sidéens sont plus sensibles au développement de réactions cutanées graves à beaucoup de médicaments. Lorsqu'un patient traité pour une mycose superficielle présente une éruption cutanée, considérée comme étant attribuable au fluconazole, le patient ne peut plus être traité par ce médicament. Si des patients atteints d'infections fongiques invasives/systémiques développent une éruption, ils doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement par fluconazole doit être interrompu en cas d'apparition de lésions bulleuses ou d'un érythème polymorphe.

Hypersensibilité

On a rapporté une anaphylaxie dans de rares cas (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. Surveiller les patients traités par fluconazole et recevant un traitement concomitant par des médicaments ayant un index thérapeutique étroit et métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Terfénadine

Surveiller attentivement les patients en cas d'administration concomitante de terfénadine et de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Excipients

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.

Sodium

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

Fluconazole Teva 200 mg gélules

Azorubine (E122)

Peut provoquer des réactions allergiques.

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

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

Cisapride : Des effets indésirables cardiaques, incluant des torsades de pointes, ont été rapportés chez des patients ayant reçu un traitement concomitant par fluconazole et cisapride. Une étude contrôlée a révélé qu'un traitement concomitant par 200 mg de fluconazole une fois par jour et 20 mg de cisapride quatre fois par jour induisait une augmentation significative des taux plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QTc. Le traitement concomitant par fluconazole et cisapride est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Terfénadine : En raison de la survenue de dysrythmies cardiaques sévères secondaires à un allongement de l'intervalle QTc chez les patients recevant un traitement concomitant par antifongiques azolés et terfénadine, des études d'interactions ont été réalisées. Une étude réalisée avec une dose quotidienne de 200 mg de fluconazole n'a pas réussi à démontrer la survenue d'un allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude réalisée avec des doses quotidiennes de 400 mg et 800 mg de fluconazole a démontré que la prise de doses de fluconazole égales ou supérieures à 400 mg par jour augmente de manière significative les taux plasmatiques de terfénadine en cas de prise concomitante. L'utilisation concomitante de terfénadine avec des doses de fluconazole égales ou supérieures à 400 mg est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Surveiller attentivement les patients en cas d'administration concomitante de terfénadine avec des doses de fluconazole inférieures à 400 mg.

Astémizole : L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole peut induire une diminution de la clairance de l'astémizole. L'augmentation consécutive des concentrations plasmatiques d'astémizole peut donner lieu à un allongement de l'intervalle QT et dans de rares cas, à la survenue de torsades de pointes. L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Pimozide : Même si elle n'a pas été étudiée *in vitro* ni *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide peut induire une inhibition du métabolisme du pimozide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut donner lieu à un allongement de l'intervalle QT et dans de rares cas, à la survenue de torsades de pointes. L'administration concomitante de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

Erythromycine : L'utilisation concomitante de fluconazole et d'érythromycine peut augmenter le risque de toxicité cardiaque (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et donc de décès brutal d'origine cardiaque. L'administration concomitante de fluconazole et d'érythromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante des médicaments suivants est déconseillée :

Halofantrine : Le fluconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques d'halofantrine en raison d'un effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine peut augmenter le risque de toxicité cardiaque (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et donc de décès brutal d'origine cardiaque. Éviter cette association (voir rubrique 4.4).

Association qui doit être utilisée avec précaution :

L'amiodarone : L'administration concomitante de fluconazole et de l'amiodarone peut augmenter l'allongement de l'intervalle QT. La prudence est donc de rigueur l'administration concomitante de fluconazole et d'amiodarone est nécessaire, notamment avec le fluconazole à dose élevée (800 mg).

L'utilisation concomitante des médicaments suivants nécessite la prise de précautions et des ajustements de posologie :

Effets d'autres médicaments sur le fluconazole

Rifampicine : L'administration concomitante de fluconazole et de rifampicine a induit une diminution de 25 % de l'ASC et une réduction de 20 % de la demi-vie du fluconazole. Envisager une augmentation de la dose de fluconazole chez les patients recevant un traitement concomitant par rifampicine.

Des études d'interactions ont révélé qu'en cas d'administration concomitante de fluconazole par voie orale avec des aliments, de la cimétidine, des antiacides ou après une irradiation corporelle totale pour greffe de moelle osseuse, l'absorption du fluconazole ne se modifie pas d'une manière cliniquement significative.

Hydrochlorothiazide : Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, l'administration concomitante de doses multiples d'hydrochlorothiazide à des volontaires sains recevant du fluconazole augmentait les concentrations plasmatiques de fluconazole de 40%. Un effet de cette ampleur ne devrait pas nécessiter un changement dans le schéma posologique de fluconazole chez les personnes recevant des diurétiques par administration concomitante.

Effets du fluconazole sur d'autres médicaments

Le fluconazole est un inhibiteur modéré du cytochrome P450 (CYP), des isoenzymes 2C9 et 3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP2C19. En plus des interactions observées/documentées mentionnées ci-dessous, il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'autres substances métabolisées par le CYP2C9, CYP2C19 et le CYP3A4 en cas d'administration concomitante avec le fluconazole. La prudence est donc de rigueur en cas d'utilisation de ces associations et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. L'effet inhibiteur du fluconazole sur les enzymes persiste 4 à 5 jours après l'arrêt du traitement par fluconazole, en raison de sa longue demi-vie (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 informations de prescription de l'abrocitinib.

Alfentanil : Pendant un traitement concomitant par fluconazole (400 mg) et alfentanil en administration intraveineuse (20 µg/kg) chez des volontaires sains, l'ASC₁₀ de l'alfentanil a été multipliée par 2, probablement en raison d'une inhibition du CYP3A4. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose d'alfentanil.

Amitriptyline, nortriptyline : Le fluconazole augmente l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. Les taux de 5-nortriptyline et/ou de S-amitriptyline peuvent être mesurés à l'instauration de la thérapie combinée et après une semaine. Ajuster la dose d'amitriptyline/de nortriptyline si cela s'avère nécessaire.

Amphotéricine B : L'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B chez des souris infectées normales et immunodéprimées a induit les résultats suivants : un léger effet antifongique additif dans les infections systémiques à *C. albicans*, l'absence d'interactions dans les infections intracrâniennes à *Cryptococcus neoformans* et un antagonisme des deux médicaments dans les infections systémiques à *Aspergillus fumigatus*. On ignore la signification clinique des résultats obtenus au cours de ces études.

Anticoagulants : Comme c'est le cas avec d'autres antifongiques azolés, au cours de l'expérience acquise après la commercialisation du médicament, des effets indésirables hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna) ont été rapportés, en association avec une augmentation du temps de prothrombine, chez des patients recevant un traitement concomitant par fluconazole et warfarine. Pendant un traitement concomitant par fluconazole et warfarine, le temps de prothrombine était jusqu'à 2 fois plus élevé, probablement en raison d'une inhibition du métabolisme de la warfarine par le CYP2C9. Surveiller attentivement le temps de prothrombine chez les patients recevant un traitement concomitant par fluconazole et des anticoagulants de type coumarinique ou de type indanedione. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de l'anticoagulant.

Benzodiazépines (à courte durée d'action), p. ex. midazolam, triazolam : Après une administration orale de midazolam, le fluconazole a induit une augmentation importante des concentrations de midazolam et des effets psychomoteurs. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole et de 7,5 mg de midazolam par voie orale a induit une augmentation de l'ASC et de la demi-vie du midazolam, de respectivement 3,7 fois et 2,2 fois. L'administration concomitante de 200 mg de fluconazole par jour et de 0,25 mg de triazolam par voie orale a induit une augmentation de l'ASC et de la demi-vie du triazolam, de respectivement 4,4 fois et 2,3 fois. Un renforcement et un prolongement des effets du triazolam ont été observés en cas de traitement concomitant par fluconazole. Si le traitement concomitant par une benzodiazépine s'avère nécessaire chez des patients traités par fluconazole, envisager une réduction de la dose de benzodiazépine et surveiller attentivement les patients.

Carbamazépine : Le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine et une augmentation de 30 % des taux sériques de carbamazépine a été observée. Il existe un risque de développement d'une toxicité de la carbamazépine. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de carbamazépine en fonction des mesures de ses concentrations/de son effet.

Antagonistes du calcium : Certains antagonistes du calcium (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole peut induire une augmentation de l'exposition systémique aux antagonistes du calcium. Il est recommandé d'assurer une surveillance fréquente des effets indésirables.

Célécoxib : Pendant un traitement concomitant par fluconazole (200 mg par jour) et célécoxib (200 mg), la C_{max} et l'ASC du célécoxib augmentaient de respectivement 68 % et 134 %. Il peut s'avérer nécessaire de réduire de moitié la dose de célécoxib en cas d'association avec le fluconazole.

Cyclophosphamide : La thérapie combinée par cyclophosphamide et fluconazole induit une augmentation des taux sériques de bilirubine et de créatinine. Cette association peut être utilisée en tenant compte du risque d'augmentation des taux sériques de bilirubine et de créatinine.

Fentanyl : Un cas fatal d'intoxication au fentanyl a été rapporté, probablement suite à une interaction entre le fentanyl et le fluconazole. De plus, chez des volontaires sains, on a constaté que le fluconazole retardait significativement l'élimination du fentanyl. L'augmentation des concentrations de fentanyl peut donner lieu à une dépression respiratoire. Surveiller étroitement les patients en raison du risque potentiel de dépression respiratoire. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de fentanyl.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté (dose-dépendant) en cas d'administration concomitante de fluconazole avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. atorvastatine et simvastatine) ou par le CYP2C9, tels que la fluvastatine (diminution du métabolisme hépatique de la statine). Si un traitement concomitant s'avère nécessaire, surveiller le patient afin de détecter les éventuels symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et surveiller les concentrations de créatine kinase. Interrompre le traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase si l'on observe une augmentation marquée des concentrations de créatine kinase ou si l'on diagnostique/suspecte une myopathie/rhabdomyolyse. Des doses plus faibles d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent être nécessaires, comme indiqué dans les informations de prescription des statines.

Ibrutinib : Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que le fluconazole augmentent les concentrations plasmatiques de l'ibrutinib et peuvent augmenter le risque de toxicité. Si l'association ne peut être évitée, 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 les informations de prescription de l'ivacaftor (seul ou combiné).

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

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

Ciclosporine : Le fluconazole augmente significativement les concentrations et l'ASC de la ciclosporine. Pendant un traitement concomitant par 200 mg de fluconazole par jour et ciclosporine (2,7 mg/kg/jour), l'ASC de la ciclosporine augmentait de 1,8 fois. Cette association peut être utilisée en réduisant la dose de ciclosporine en fonction des concentrations de ciclosporine.

Évérolimus : Même si cette interaction n'a pas été étudiée *in vivo* ni *in vitro*, le fluconazole peut induire une augmentation des concentrations sériques d'évérolimus par l'intermédiaire d'une inhibition du CYP3A4.

Sirolimus : Le fluconazole induit une augmentation des concentrations plasmatiques de sirolimus, vraisemblablement en inhibant le métabolisme du sirolimus par le CYP3A4 et en inhibant la glycoprotéine P. Cette association peut être utilisée en ajustant la dose de sirolimus en fonction de son effet/de ses concentrations.

Tacrolimus : Le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale, en raison de l'inhibition du métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 dans les intestins. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée en cas d'administration intraveineuse de tacrolimus. L'augmentation des taux de tacrolimus a été associée à une néphrotoxicité. Diminuer la dose du tacrolimus administré par voie orale en fonction des concentrations de tacrolimus.

Losartan : Le fluconazole inhibe le métabolisme du losartan en son métabolite actif (E-31 74), qui est largement responsable de l'antagonisme des récepteurs de l'angiotensine II survenant au cours d'un traitement par losartan. Assurer une surveillance continue de la tension artérielle des patients recevant cette association.

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 les informations de prescription de la lurasidone.

Méthadone : Le fluconazole peut induire une augmentation des concentrations sériques de méthadone. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de méthadone.

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

Même si cette interaction n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique, le fluconazole peut augmenter l'exposition systémique aux autres AINS métabolisés par le CYP2C9 (p. ex. naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Il est recommandé d'assurer une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés aux AINS. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose des AINS.

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 a induit une augmentation de l'ASC₂₄ et de la C_{min} de la phénytoïne, de respectivement 75 % et 128 %. En cas d'administration concomitante, surveiller les concentrations sériques de phénytoïne afin d'éviter une toxicité de la phénytoïne.

Prednisone : Un cas a été rapporté où un patient ayant subi une transplantation hépatique et traité par prednisone a développé une insuffisance corticosurrénale aiguë après l'arrêt d'une thérapie de trois mois par fluconazole. L'interruption du traitement par fluconazole a probablement induit une augmentation de l'activité du CYP3A4, ce qui a donné lieu à une augmentation du métabolisme de la prednisone. Surveiller attentivement les patients recevant un traitement à long terme par fluconazole et prednisone afin de

détecter les éventuels signes d'insuffisance corticosurrénale pouvant survenir à l'arrêt du traitement par fluconazole

Rifabutine : Le fluconazole induit une augmentation des concentrations sériques de rifabutine, ce qui donne lieu à une augmentation de l'ASC de la rifabutine pouvant atteindre 80 %. Une uvéite a été rapportée chez des patients recevant un traitement concomitant par fluconazole et rifabutine. Au cours de cette thérapie combinée, envisager la survenue éventuelle des symptômes de toxicité de la rifabutine.

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

Sulfamides hypoglycémisants : On a constaté que le fluconazole induit un allongement de la demi-vie sérique des sulfamides hypoglycémisants administrés simultanément par voie orale (p. ex. chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Pendant le traitement concomitant, il est recommandé d'assurer une surveillance fréquente de la glycémie et une réduction appropriée de la dose des sulfamides hypoglycémisants.

Théophylline : Au cours d'une étude d'interactions contrôlée par placebo, l'administration de 200 mg de fluconazole pendant 14 jours a induit une diminution de 18 % de la clairance plasmatique moyenne de la théophylline. Les patients recevant des doses élevées de théophylline ou présentant un risque accru de toxicité de la théophylline pour toute autre raison doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter les éventuels signes d'une toxicité de la théophylline pendant le traitement par fluconazole. Modifier le traitement si des signes de toxicité apparaissent.

Tofacitinib : L'exposition au tofacitinib est accrue quand celui-ci est co-administré avec des médicaments qui provoquent une inhibition modérée du CYP3A4 et une inhibition puissante du CYP2C19 (par. ex., le fluconazole). Par conséquent, une réduction de la dose du tofacitinib à 5 mg une fois par jour est recommandée quand il est combiné avec ces médicaments.

Tolvaptan : l'exposition au tolvaptan est considérablement augmentée (200 % pour l'ASC ; 80 % pour la C_{max}) lorsque le tolvaptan, un substrat du CYP3A4, est co-administré avec le fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A4, avec un risque d'augmentation significative des effets indésirables, notamment 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 : Même si cette interaction n'a pas été étudiée, le fluconazole peut induire une augmentation des taux plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche (p. ex. vincristine et vinblastine) et causer une neurotoxicité, probablement secondaire à un effet inhibiteur sur le CYP3A4.

Vitamine A : Sur base d'un cas rapporté chez un patient recevant une thérapie combinée de fluconazole et d'acide all-trans-rétinoïque (une forme acide de la vitamine A), des effets indésirables au niveau du SNC se sont développés sous la forme d'une pseudotumeur cérébrale, qui a disparu après l'arrêt du traitement par fluconazole. Cette association peut être utilisée mais garder à l'esprit qu'il existe un risque d'effets indésirables au niveau du SNC.

Voriconazole (inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4) : Chez 8 sujets sains de sexe masculin, l'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures pendant 1 jour,

puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1^{er} jour, puis 200 mg toutes les 24 heures pendant 4 jours) a induit une augmentation de la C_{max} et de l'ASC du voriconazole d'en moyenne respectivement 57 % (IC à 90 % : 20 %-107 %) et 79 % (IC à 90 % : 40 %-128 %). Les réductions de dose et/ou de fréquence d'administration de voriconazole et de fluconazole permettant d'éliminer cet effet n'ont pas été établies. Il est recommandé d'assurer une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole si l'on utilise séquentiellement le voriconazole après le fluconazole.

Zidovudine : Le fluconazole induit une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la zidovudine, de respectivement 84 % et 74 %, en raison d'une diminution approximative de 45 % de la clairance de la zidovudine administrée par voie orale. La demi-vie de la zidovudine augmentait de manière similaire d'environ 128 % après l'administration concomitante de fluconazole. Les patients recevant cette association doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter la survenue éventuelle d'effets indésirables liés à la zidovudine. Une réduction de la dose de zidovudine peut être envisagée.

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

Contraceptifs oraux : Deux études pharmacocinétiques ont été réalisées avec des contraceptifs oraux combinés en utilisant des doses multiples de fluconazole. Aucun effet pertinent n'a été observé au niveau hormonal au cours de l'étude réalisée avec 50 mg de fluconazole, tandis qu'avec la dose quotidienne de 200 mg, les ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel augmentaient de respectivement 40 % et 24 %. Il est donc peu probable qu'à ces posologies, l'administration de doses multiples de fluconazole induise un effet sur l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

Les médecins doivent être conscients qu'on n'a pas réalisé d'études d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments, mais que de telles interactions pourraient bien se produire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Avant de débiter 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 deuxième trimestre, par rapport aux femmes non traitées par fluconazole ou traitées par des azolés topiques au cours de la même période.

Les données sur quelques milliers de femmes enceintes traitées avec une dose cumulée ≤ 150 mg de fluconazole, administrée au cours du premier trimestre, n'ont montré aucune augmentation du risque global de malformations chez le fœtus. Au cours d'une vaste étude de cohorte observationnelle, l'exposition au fluconazole par voie orale au cours du premier trimestre a été associée à une légère

augmentation du risque de malformations musculo-squelettiques, correspondant à environ 1 cas supplémentaire pour 1 000 femmes traitées avec des doses cumulées ≤ 450 mg par rapport aux femmes traitées avec des azolés topiques et à environ 4 cas supplémentaires pour 1 000 femmes traitées avec des doses cumulées supérieures à 450 mg. Le risque relatif ajusté était de 1,29 (IC à 95 % 1,05 à 1,58) pour 150 mg de fluconazole par voie orale et de 1,98 (IC à 95 % 1,23 à 3,17) pour les doses supérieures à 450 mg de fluconazole.

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

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

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

L'utilisation prolongée et/ou à fortes doses de fluconazole ne devra pas être conduite pendant la grossesse sauf en cas d'infections potentiellement fatales.

Allaitement

Le fluconazole est excrété dans le lait maternel à des concentrations similaires à celles du plasma (voir rubrique 5.2). L'allaitement peut être maintenu après une dose de 150 mg de fluconazole. L'allaitement est déconseillé en cas de traitement à fortes doses ou lors d'un traitement prolongé. Les bénéfices de l'allaitement sur le développement et la santé doivent être pris en considération, ainsi que le besoin clinique de la mère pour le fluconazole et tout effet indésirable potentiel chez l'enfant allaité lié à la prise de fluconazole ou à la pathologie maternelle sous-jacente.

Fertilité

Chez le rat, le fluconazole n'a pas altéré la fertilité des mâles ni celle des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Avertir les patients concernant la possibilité d'étourdissements ou de convulsions (voir rubrique 4.8) pendant le traitement par fluconazole, et leur conseiller de ne conduire aucun véhicule et de n'utiliser aucune machine si l'un de ces symptômes survient.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) sont des céphalées, une douleur abdominale, une diarrhée, des nausées, des vomissements, une augmentation des taux d'alanine aminotransférase, une augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, une augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline et une éruption cutanée.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés pendant le traitement par fluconazole, avec les fréquences suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Agranulocytose, leucopénie, neutropénie, 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	Convulsions, paresthésies, étourdissements, troubles du goût	Tremblements	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges		
Affections cardiaques			<i>Torsades de pointes</i> (voir rubrique 4.4), allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, vomissements, diarrhée, nausées	Constipation, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale		
Affections hépatobiliaires	Augmentation des taux d'alanine	Cholestase (voir rubrique 4.4), ictère (voir	Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4),	

	aminotransfér ase (voir rubrique 4.4), augmentation des taux d'aspartate aminotransfér ase (voir rubrique 4.4), augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline (voir rubrique 4.4)	rubrique 4.4), augmentation des taux de bilirubine (voir rubrique 4.4)	nécrose hépatocellulaire (voir rubrique 4.4), hépatite (voir rubrique 4.4), atteinte 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 transpiration	Nécrolyse épidermique toxique (voir rubrique 4.4), syndrome de Stevens-Johnson (voir rubrique 4.4), pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (voir rubrique 4.4), dermatite exfoliative, angio-œdème, œdème du visage, alopécie	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Affections musculo- squelettiques et systémiques		Myalgies		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, malaise, asthénie, fièvre		

* y compris éruption fixe d'origine médicamenteuse

Population pédiatrique :

Le profil et l'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques rapportés au cours des études cliniques réalisées au sein de la population pédiatrique sont comparables à ceux observés chez les adultes, à l'exception de l'indication de candidose génitale.

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 l'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.

4.9 Surdosage

On a rapporté des cas de surdosage avec le fluconazole. Des hallucinations associées à un comportement paranoïde ont été rapportés de façon concomitante.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique (s'accompagnant de la prise des mesures de soutien et d'un lavage gastrique si cela s'avère nécessaire) peut s'avérer suffisant.

Le fluconazole étant principalement excrété dans l'urine, il est probable qu'une diurèse forcée augmentera la vitesse d'élimination. Une séance d'hémodialyse de 3 heures réduit les taux plasmatiques d'environ 50%.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Antimycotiques à usage systémique, dérivés triazolés et tétrazoles
Code ATC: J02AC01

Mécanisme d'action

Le fluconazole est un agent antifongique triazolé. Son mécanisme d'action principal consiste en l'inhibition de la déméthylation en 14-alpha-lanostérol catalysée par le cytochrome P 450, une étape essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de stérols 14-alpha-méthylés présente une corrélation avec la perte consécutive d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. On a constaté que le fluconazole est plus sélectif pour les enzymes du cytochrome P 450 qu'à l'égard des divers systèmes enzymatiques à cytochrome P 450 des mammifères.

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

Sensibilité *in vitro*

In vitro, le fluconazole exerce une activité antifongique contre des espèces de *Candida* les plus fréquemment rencontrées en pratique clinique (incluant *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* montre 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 exerce également une activité *in vitro* contre *Cryptococcus neoformans* et *Cryptococcus gattii* mais aussi contre les moisissures endémiques *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* et *Paracoccidioides brasiliensis*.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Au cours des études réalisées chez l'animal, il existe une corrélation entre les valeurs de CMI et l'efficacité à l'égard de mycoses expérimentales causées par les espèces *Candida*. Au cours des études cliniques, il existe une relation presque linéaire 1 :1 entre l'ASC et la dose de fluconazole. Il existe également une relation directe bien qu'imparfaite entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique efficace de la candidose

orale, et dans une moindre mesure, de la candidémie, au traitement. De manière similaire, la guérison est moins probable pour des infections causées par des souches nécessitant une CMI de fluconazole plus élevée.

Mécanismes de résistance

Les espèces *Candida* ont développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux antifongiques azolés. Les souches fongiques ayant développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance sont connues pour nécessiter des concentrations minimales inhibitrices (CMI) élevées de fluconazole, ce qui influence négativement son efficacité in vivo et son efficacité 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 *Candida* autres que *C. albicans*, présentant souvent une sensibilité intrinsèquement réduite (*C. glabrata*) ou une résistance au fluconazole (par exemple, *C. krusei*, *C. auris*) ont été rapportés. Ces infections peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif. Les mécanismes de résistance n'ont pas été complètement élucidés chez certaines espèces de *Candida* intrinsèquement résistantes (*C. krusei*) ou émergentes (*C. auris*).

Concentrations critiques l'EUCAST

Sur base des analyses de données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PC/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 les concentrations critiques du fluconazole pour les espèces *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 critiques ont été classifiées en concentrations critiques non liées à l'espèce, qui ont été principalement déterminées sur base des données PC/PD et qui sont indépendantes des distributions de CMI pour des espèces spécifiques, et en concentrations critiques liées à l'espèce pour les espèces les plus fréquemment associées aux infections humaines. Ces concentrations critiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Antifongique	Concentrations critiques liées à l'espèce (S≤/R>) en mg/l						Concentrations critiques non liées à l'espèce ^A 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 principalement déterminées sur base des données PC/PD et elles sont indépendantes des distributions de CMI pour des espèces spécifiques. Elles ne sont d'application que pour les organismes n'ayant aucune concentration critique spécifique.

-- = Tests de sensibilité déconseillés car l'espèce est une mauvaise cible pour le traitement par le 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 ($\leq 0,001$ mg/l) permet simplement d'éviter une classification erronée des souches « I » en souches « S ». I – Sensible à forte exposition : un micro-organisme est classé dans la catégorie Sensible à forte exposition s'il existe une forte probabilité de succès thérapeutique due au fait que l'exposition à l'agent est augmentée par l'ajustement du schéma posologique ou par sa concentration au site de l'infection.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole après administration intraveineuse sont comparables à celles obtenues après administration orale.

Absorption

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et les concentrations plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) sont supérieures à 90% des concentrations obtenues après administration intraveineuse. L'absorption orale n'est pas influencée par l'ingestion concomitante d'aliments. Le pic plasmatique chez des sujets à jeun est atteint entre 0,5 et 1,5 heure après la prise. La concentration plasmatique est proportionnelle à la dose. Après administration répétée d'une dose quotidienne unique, on atteint après 4 à 5 jours un taux à l'état d'équilibre de 90%.

L'administration d'une dose d'attaque (au jour 1) de deux fois la dose quotidienne habituelle permet au taux plasmatique d'approcher, dès le deuxième jour, un niveau équivalant à 90% du taux plasmatique à l'état d'équilibre.

Distribution

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

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides tissulaires étudiés. La concentration de fluconazole dans la salive et les expectorations est égale à la concentration plasmatique. Chez les patients atteints de méningite fongique, le taux de fluconazole dans le liquide céphalo-rachidien représente environ 80% du taux plasmatique correspondant.

Des concentrations cutanées élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, le derme et l'épiderme, ainsi que dans la sueur eccrine. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. Avec une dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours de traitement était de 73 microgrammes/g; 7 jours après la fin du traitement, la concentration était encore de 5,8 microgrammes/g.

A la dose de 150 mg une fois par semaine, les concentrations de fluconazole dans la couche cornée étaient de 23,4 microgrammes/g au jour 7 et étaient encore de 7,1 microgrammes/g 7 jours après l'administration de la seconde dose.

Après 4 mois de traitement par une dose de 150 mg une fois par semaine, les concentrations de fluconazole dans les ongles étaient de 4,05 microgrammes/g dans les ongles sains et de 1,8 microgrammes/g dans les ongles atteints ; le fluconazole était toujours détectable dans les prélèvements d'ongles 6 mois après la fin de la thérapie.

Biotransformation

Le fluconazole n'est que faiblement métabolisé. Seulement 11 % d'une dose radioactive sont excrétés dans l'urine sous forme métabolisée. 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. Le rein est la principale voie d'excrétion, 80% environ de la dose administrée se retrouvant dans l'urine sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à celle de la créatinine. Il n'y a pas de preuve de l'existence de métabolites circulants.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet la thérapie en dose unique pour le traitement de la candidose vaginale ainsi que l'administration uni-quotidienne et uni-hebdomadaire pour les autres indications.

Pharmacocinétique chez l'insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (GRF < 20 ml/min), la demi-vie augmentait de 30 à 98 heures. Il est donc nécessaire de réduire la dose. Le fluconazole s'élimine par hémodialyse et par dialyse péritonéale, dans une moindre mesure. Après une séance d'hémodialyse de trois heures, environ 50 % du fluconazole sont éliminés du sang.

Pharmacocinétique au cours de l'allaitement

Une étude pharmacocinétique menée chez dix femmes allaitantes, ayant interrompu l'allaitement de leur nourrisson de façon temporaire ou permanente, a permis d'évaluer les concentrations de fluconazole dans le plasma et dans le lait maternel pendant 48 heures, suite à l'administration d'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 détectée dans le plasma maternel. La concentration maximale moyenne dans le lait maternel était de 2,61 mg/l, 5,2 heures après l'administration de la dose. La dose journalière estimée de fluconazole chez le nourrisson à partir du lait maternel (en supposant que la consommation de lait moyenne soit de 150 ml/kg/jour) en fonction de la concentration maximale moyenne dans le lait est de 0,39 mg/kg/jour, ce qui représente environ 40 % de la dose néonatale recommandée (âge < 2 semaines) ou 13 % de la dose recommandée chez le nourrisson en cas de candidose muqueuse.

Pharmacocinétique chez l'enfant

Des données pharmacocinétiques ont été évaluées chez 113 patients pédiatriques au cours de 5 études ; 2 études ont été réalisées avec des doses uniques, 2 études l'ont été avec des doses multiples et 1 étude a été réalisée chez des nouveau-nés prématurés. Les données issues d'une étude n'étaient pas interprétables en raison de modifications de la formulation au cours de l'étude. Des données supplémentaires étaient disponibles et étaient issues d'une étude en utilisation compassionnelle.

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

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

Pharmacocinétique chez le sujet âgé

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 eux, dix patients recevaient simultanément des diurétiques. La C_{max} était de 1,54 microgrammes/ml et était atteinte 1,3 heure après l'administration de la dose. La valeur moyenne d'ASC était de $76,4 \pm 20,3$ microgrammes h/ml et la demi-vie terminale moyenne était de 46,2 heures. Ces valeurs de paramètres pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs correspondantes rapportées chez de jeunes volontaires sains de sexe masculin. L'administration concomitante de diurétiques n'a pas modifié de manière significative l'ASC ni la C_{max} . De plus, la clairance de la créatinine (74 ml/min), le pourcentage de médicament retrouvé sous forme inchangée dans l'urine (0-24 h, 22 %) et la clairance rénale du fluconazole (0,124 ml/min/kg) étaient généralement plus faibles chez les patients âgés que chez les volontaires plus jeunes. L'altération de l'élimination du fluconazole chez les patients âgés semble donc liée à l'altération de la fonction rénale caractéristique de ce groupe.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Carcinogénèse

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

Mutagenèse

Le fluconazole, avec ou sans activation métabolique, s'est révélé négatif aux tests de mutagenicité 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 microgrammes/ml) n'ont montré aucune preuve de mutations chromosomiques.

Toxicité sur la reproduction

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

Aucun effet n'a été observé chez le fœtus avec des doses de 5 ou 10 mg/kg ; une augmentation des anomalies anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassin rénal) et un retard d'ossification ont été observés avec des doses d'au moins 25 et 50 mg/kg. Aux doses comprises entre 80 mg/kg et 320 mg/kg, la létalité embryonnaire augmentait chez le rat et les anomalies fœtales incluaient des côtes ondulées, une fente palatine et des anomalies de l'ossification crânio-faciale.

Le début de la parturition était légèrement retardé avec des doses de 20 mg/kg par voie orale. Une dystocie et un prolongement de la parturition ont été observés chez quelques mères avec des doses de 20 mg/kg et 40 mg/kg administrées par voie intraveineuse. Les troubles de la parturition se traduisaient par une légère augmentation du nombre de petits mort-nés et par une diminution de la survie des nouveau-nés à ces niveaux de doses. Ces effets sur la parturition concordent avec les propriétés de réduction des taux d'œstrogènes, qui sont spécifiques de l'espèce et induites par l'administration de doses élevées de fluconazole. Ces effets hormonaux n'ont pas été observés chez les femmes traitées par fluconazole (voir rubrique 5.1).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la capsule:

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

Fluconazole Teva 50 mg gélules

Fluconazole Teva 150 mg gélules

Capsule:

Dioxyde de titane (E171),
Bleu brillant FCF (E133),
Gélatine.

Fluconazole Teva 200 mg gélules

Capsule:

Dioxyde de titane (E171),
Bleu brillant FCF (E133),
Azorubine (E122),
Gélatine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Fluconazole Teva 50 mg gélules

Emballage sous plaquette en PVC/PVdC-Alu transparente ou blanche opaque, contenant 1, 7, 10, 20, 28, 30, 50, 100 ou 500 gélules.

Fluconazole Teva 150 mg gélules

Emballage sous plaquette en PVC/PVdC-Alu transparente ou blanche opaque, contenant 1, 2, 4 ou 12 gélules.

Fluconazole Teva 200 mg gélules

Emballage sous plaquette en PVC/PVdC-Alu transparente ou blanche opaque, contenant 1, 4, 7, 10, 12, 20, 30, 50 ou 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'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

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne

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

50 mg: BE253933
150 mg: BE254152
200 mg: BE254186

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

- A. Date de première autorisation : 7 juillet 2003
- B. Date de dernier renouvellement : 17 octobre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2026.
Date d'approbation du texte : 01/2026.