

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque solution pour perfusion de 50 ml contient : 100 mg de fluconazole.

Chaque solution pour perfusion de 100 ml contient :200 mg de fluconazole.

Chaque solution pour perfusion de 200 ml contient :400 mg de fluconazole.

Chaque ml contient : 2 mg de fluconazole.

Excipient à effet notoire

Chaque ml contient également : 0,15 mmol (3,5 mg) de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution aqueuse transparente et incolore

pH : 4,0-8,0

4. DONNEES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

Fluconazole B. Braun est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes (voir rubrique 5.1).

Fluconazole B. Braun est indiqué chez les adultes pour le traitement de :

- la méningite cryptococcique (voir rubrique 4.4),
- la coccidioïdomycose (voir rubrique 4.4),
- la candidose invasive,
- la candidose des muqueuses (dont la candidose oropharyngée, la candidose œsophagienne, la candidurie et la candidose mucocutanée chronique),
- la candidose buccale atrophique chronique (stomatite prothétique) si l'hygiène dentaire ou un traitement local sont insuffisants.

Fluconazole B. Braun est indiqué chez les adultes pour la prophylaxie de :

- la récurrence d'une méningite cryptococcique chez les patients présentant un risque élevé de récurrence,
- la récurrence d'une candidose oropharyngée ou œsophagienne chez les patients infectés par le VIH exposés à un risque élevé de récurrence,
- des candidoses chez les patients atteints d'une neutropénie prolongée (tels que les patients souffrant de tumeurs hématologiques sous chimiothérapie ou les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1).

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

Fluconazole B. Braun est utilisé pour le traitement de la candidose des muqueuses (oropharyngée, œsophagienne), de la candidose invasive et de la méningite cryptococcique ainsi que pour la prophylaxie des candidoses chez les patients immunodéprimés. Fluconazole B. Braun peut être utilisé comme traitement d'entretien pour empêcher toute rechute de la méningite cryptococcique chez les enfants présentant un risque élevé de ré-occurrence (voir rubrique 4.4).

Le traitement peut être commencé avant de connaître les résultats des mises en culture et des autres analyses biologiques. Cependant, une fois les résultats obtenus, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.

Il faut consulter les directives officielles sur l'utilisation appropriée des agents antifongiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose doit dépendre de la nature et de la sévérité de l'infection. Le traitement des infections nécessitant plusieurs doses doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les résultats biologiques montrent que l'infection active a disparu. Une période de traitement inadéquate peut conduire à la reprise de l'infection active.

Adultes :

Indications thérapeutiques		Posologie	Durée du traitement
Cryptococcose	Traitement de la méningite cryptococcique	Dose de charge : 400 mg le jour 1 Dose suivante : 200 mg à 400 mg une fois par jour	Généralement au moins 6 à 8 semaines. En cas d'infection mettant en jeu le pronostic vital, la dose quotidienne peut être augmentée à 800 mg.
	Traitement d'entretien pour empêcher toute récurrence de la méningite cryptococcique chez les patients présentant un risque élevé de rechute.	200 mg une fois par jour	Pas de durée définie avec une dose quotidienne de 200 mg.
Coccidioïdomycose		200 mg à 400 mg une fois par jour	De 11 à 24 mois ou plus longtemps selon le patient. Une dose de 800 mg par jour peut être envisagée pour certaines infections et tout spécialement pour les méningites.
Candidose invasive		Dose de charge : 800 mg le jour 1 Dose suivante : 400 mg une fois par jour	En général, la durée de traitement recommandée pour la candidémie est de 2 semaines après un premier résultat négatif de mise en culture et une disparition des signes et symptômes attribuables à la candidémie.
Traitement de la candidose des muqueuses	Candidose oropharyngée	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le jour 1 Dose suivante : 100 mg à 200 mg une fois par jour	De 7 à 21 jours (jusqu'à rémission de la candidose oropharyngée). Des périodes plus longues sont possibles chez les patients présentant une fonction immunitaire sévèrement compromise.

	Candidose œsophagienne	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le jour 1 Dose suivante : 100 mg à 200 mg une fois par jour	De 14 à 30 jours (jusqu'à rémission de la candidose œsophagienne). Des périodes plus longues sont possibles chez les patients présentant une fonction immunitaire sévèrement compromise.
	Candidurie	200 mg à 400 mg une fois par jour	De 7 à 21 jours. Des périodes plus longues sont possibles chez les patients présentant une fonction immunitaire sévèrement compromise.
	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. Des périodes plus longues sont possibles selon la sévérité de l'infection ou l'immunodépression et l'infection sous-jacentes.
Prévention de la récurrence d'une candidose des muqueuses chez des patients infectés par le VIH exposés à un risque élevé de récurrence	Candidose oropharyngée	100 mg à 200 mg une fois par jour ou 200 mg 3 fois par semaine	Durée non définie pour les patients présentant une immunodépression chronique.
	Candidose œsophagienne	100 mg à 200 mg une fois par jour ou 200 mg 3 fois par semaine	Durée non définie pour les patients présentant une immunodépression chronique.
Prophylaxie contre les candidoses chez les patients atteints de neutropénie prolongée		200 mg à 400 mg une fois par jour	Le traitement doit commencer plusieurs jours avant l'apparition prévue de la neutropénie et se poursuivre pendant 7 jours après récupération de la neutropénie, après que le taux de polynucléaires neutrophiles a dépassé 1 000 cellules par mm ³ .

Populations spéciales*Personnes âgées*

La posologie doit être ajustée selon la fonction rénale (voir « Insuffisance rénale »).

Insuffisance rénale

Fluconazole B. Braun est principalement excrété dans l'urine sous forme de substance active intacte. Il n'est pas nécessaire d'ajuster le traitement à dose unique. Chez les patients (y compris la population pédiatrique) insuffisants rénaux recevant plusieurs doses de fluconazole, une dose initiale comprise entre 50 mg et 400 mg doit être administrée selon la dose quotidienne recommandée pour l'indication thérapeutique. Après cette dose de charge initiale, la dose quotidienne (selon l'indication thérapeutique) doit se baser sur le tableau suivant :

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

Les patients hémodialysés doivent recevoir 100 % de la dose recommandée après chaque dialyse. Les jours sans dialyse, les patients doivent recevoir une dose réduite selon leur clairance de la créatinine.

Insuffisance hépatique

Il n'existe que peu de données sur les patients insuffisants hépatiques. Par conséquent, le fluconazole doit être administré avec précaution chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

La dose maximale de 400 mg par jour ne doit pas être dépassée dans la population pédiatrique.

Tout comme avec les infections similaires chez les adultes, la durée de traitement se base sur la réponse clinique et la réponse mycologique. Fluconazole B. Braun est administré en une seule dose journalière.

Pour les patients pédiatriques insuffisants rénaux, voir la posologie dans la section « Insuffisance rénale ». La pharmacocinétique du fluconazole n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique atteinte d'insuffisance rénale (pour les « nouveau-nés à terme » qui montrent souvent une immaturité principalement rénale, voir ci-dessous).

Nourrissons, tout-petits et enfants (âgés de 28 jours à 11 ans)

Indication thérapeutique	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 afin d'obtenir des taux stables plus rapidement.
- Candidose invasive - Méningite cryptococcique	Dose : 6 à 12 mg/kg une fois par jour	Selon la sévérité de la pathologie
- Traitement d'entretien pour empêcher toute récurrence de la méningite cryptococcique chez les enfants présentant un risque élevé de rechute	Dose : 6 mg/kg une fois par jour	Selon la sévérité de la pathologie

- Prophylaxie de <i>Candida</i> chez les patients immunodéprimés	Dose : 3 à 12 mg/kg une fois par jour	Selon l'étendue et la durée de la neutropénie induite (voir la posologie pour les adultes).
--	---------------------------------------	---

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

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

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

Les nouveau-nés excrètent lentement le fluconazole.

Il n'existe que peu de données pharmacocinétiques en faveur de cette posologie chez les nouveau-nés à terme (voir rubrique 5.2).

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

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Fluconazole B. Braun en général peut être administré par voie orale ou par perfusion intraveineuse, le mode d'administration dépendant de l'état clinique du patient. Lorsque l'on passe de la voie intraveineuse à la voie orale, ou *vice versa*, il est inutile de modifier la dose quotidienne. Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique et le dosage les plus adaptés en fonction de l'âge, du poids et de la dose.

La perfusion intraveineuse doit être administrée à une vitesse ne dépassant pas 10 ml/min. Fluconazole B. Braun contient une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), chaque 200 mg (flacon de 100 ml) contenant 15 mmol de Na⁺ et de Cl⁻. Fluconazole B. Braun existant sous forme de solution de chlorure de sodium diluée, il convient de prendre en compte la vitesse d'administration du liquide chez les patients devant observer une restriction sodique ou hydrique.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Selon les résultats d'une étude sur l'interaction de plusieurs doses, l'administration concomitante de terfénadine est contre-indiquée chez les patients recevant plusieurs doses de 400 mg par jour ou plus de Fluconazole B. Braun. L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et métabolisés via le cytochrome P450 (CYP) 3A4, tels que le cisapride, l'astémizole, le pimozide, la quinidine et l'érythromycine, est contre-indiquée chez les patients sous fluconazole (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Teigne tondante

Le fluconazole a été étudié pour le traitement de la teigne tondante chez les enfants. Il ne s'est pas

révélé supérieur à la griséofulvine et le taux de réussite global était inférieur à 20 %. Par conséquent, Fluconazole B. Braun ne doit pas être utilisé pour traiter la teigne tondante.

Cryptococcose

Les preuves de l'efficacité du fluconazole en tant que traitement de la cryptococcose d'autres localisations (par ex., cryptococcose pulmonaire et cutanée) sont limitées, ce qui empêche d'émettre des recommandations posologiques.

Mycoses endémiques profondes

Les preuves de l'efficacité du fluconazole en tant que traitement d'autres formes de mycoses endémiques, telles que la paracoccidioïdomycose, la sporotrichose lymphocutanée et l'histoplasmosse, sont limitées, ce qui empêche d'émettre des recommandations posologiques spécifiques.

Système rénal

Fluconazole B. Braun doit être administré avec précaution chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Insuffisance surrénale

Le kétoconazole est connu pour provoquer une insuffisance surrénale et cela, bien que rarement observé, pourrait également s'appliquer au fluconazole. L'insuffisance surrénale liée au traitement concomitant par la prednisone est décrite dans la rubrique 4.5, « Effets du fluconazole sur d'autres médicaments ».

Système hépato-biliaire

Le fluconazole doit être administré avec précaution chez les patients insuffisants hépatiques.

Le fluconazole a été associé à de rares cas de toxicité hépatique grave, ayant parfois entraîné le décès, et ce, principalement chez des patients présentant des états pathologiques sous-jacents graves. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation évidente n'a été établie avec la dose quotidienne totale, la durée de traitement, le sexe ou l'âge du patient. L'hépatotoxicité du fluconazole était généralement réversible après arrêt du traitement.

Les patients dont les tests hépatiques sont anormaux alors qu'ils sont sous traitement par fluconazole doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de vérifier qu'ils ne développent pas de lésions hépatiques plus graves.

Les patients doivent être tenus informés des symptômes suggestifs des effets hépatiques graves (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et jaunisse). Le traitement par fluconazole doit être immédiatement interrompu et le patient doit consulter un médecin.

Système cardiovasculaire

Certains azoles, dont le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Le fluconazole entraîne un allongement de l'intervalle QT en inhibant le courant potassique rectifiant (I_{Kr}). L'allongement de l'intervalle QT provoqué par d'autres médicaments (tels que l'amiodarone) peut être amplifié par l'inhibition du cytochrome P450 (CYP) 3A4. Pendant la période de pharmacovigilance, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été observés chez les patients sous fluconazole. Ces cas concernaient des patients gravement malades présentant plusieurs facteurs de risque confondants, tels qu'une maladie cardiaque structurelle, des anomalies électrolytiques et un traitement concomitant, potentiellement contributifs.

Les patients présentant une hypokaliémie et une insuffisance cardiaque de stade avancé ont davantage de risques de présenter des torsades de pointes et des arythmies ventriculaires engageant le pronostic vital.

Le fluconazole doit être administré avec précaution chez les patients présentant des états susceptibles de favoriser l'arythmie. L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et métabolisés par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Halofantrine

L'halofantrine allonge l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine est par conséquent déconseillée (voir rubrique 4.5).

Réactions dermatologiques

Des patients ont, dans de rares cas, manifesté des réactions cutanées exfoliatives, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, sous traitement par fluconazole. Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été rapportée. Les patients atteints du SIDA sont plus à même de développer des réactions cutanées sévères à divers médicaments. Si une éruption cutanée considérée comme étant attribuable au fluconazole apparaît chez un patient traité pour une infection fongique superficielle, interrompre le traitement par ce médicament. Les patients atteints d'une infection fongique systémique ou invasive qui développent des éruptions cutanées doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, et le fluconazole doit être arrêté en cas d'apparition de phlyctènes ou d'un érythème multiforme.

Hypersensibilité

Dans de rares cas, une anaphylaxie a été signalée (voir rubrique 4.3).

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*.

Cytochrome P450

Le fluconazole est un puissant inhibiteur du CYP2C9 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur puissant du CYP2C19. Il convient de surveiller les patients traités de façon concomitante par Fluconazole B. Braun et par des médicaments dotés d'une marge thérapeutique étroite et métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Terfénadine

L'administration concomitante de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour avec de la terfénadine impose une surveillance étroite (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Excipients

Ce médicament contient 3,54 mg de sodium par ml de solution. Un flacon pour perfusion contenant 50 ml, 100 ml ou 200 ml de solution contient respectivement 177 mg, 354 mg ou 709 mg de sodium, ce qui équivaut respectivement à 8,9 %, 17,7 % ou 35,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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, dont des torsades de pointes, ont été signalés chez des patients auxquels du fluconazole et du cisapride ont été administrés de façon concomitante. Une étude comparative a révélé que l'administration concomitante de 200 mg de fluconazole une fois par jour et de 20 mg de cisapride quatre fois par jour entraînait une augmentation significative des concentrations plasmatiques de cisapride ainsi qu'un allongement de l'intervalle QTc. Le traitement concomitant par fluconazole et cisapride est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).
- **Terfénadine :**

Des études d'interaction ont été réalisées en raison de la survenue de troubles graves du rythme cardiaque secondaires à un allongement de l'intervalle QTc chez des patients recevant des antifongiques azolés et de la terfénadine. Une étude avec une dose quotidienne de 200 mg de fluconazole n'a pas permis de démontrer l'allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude avec des doses quotidiennes de 400 mg et de 800 mg de fluconazole a montré que le fluconazole pris à des doses de 400 mg par jour ou plus augmente significativement les concentrations plasmatiques de terfénadine lorsque ces médicaments sont pris de manière concomitante. L'utilisation concomitante de fluconazole à des doses de 400 mg ou plus et de terfénadine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour et de terfénadine impose une surveillance étroite.

- **Astémizole :**

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

- **Pimozide :**

Bien qu'elle n'ait été étudiée ni *in vitro* ni *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide peut inhiber le métabolisme de ce dernier. L'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut conduire à l'allongement de l'intervalle QT et, dans de rares cas, à des occurrences de torsades de pointes. L'administration concomitante de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

- **Quinidine :**

Bien qu'elle n'ait été étudiée ni *in vitro* ni *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine peut inhiber le métabolisme de cette dernière. L'utilisation de quinidine a été associée à un allongement de l'intervalle QT et, dans de rares cas, à des occurrences 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 cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et par conséquent de mort cardiaque subite. L'administration concomitante de fluconazole et d'érythromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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

- **Halofantrine :**

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

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation concomitante du médicament suivant :

- **Amiodarone :**

L'administration concomitante de fluconazole et d'amiodarone peut renforcer l'allongement de QT. Par conséquent, la prudence est de rigueur lorsque ces deux médicaments sont combinés, en particulier avec le fluconazole à dose élevée (800 mg).

L'utilisation concomitante des autres médicaments suivants doit conduire à des précautions et à des ajustements de dose :

Effet des autres médicaments sur le fluconazole

- **Hydrochlorothiazide :**

Lors d'une étude d'interaction pharmacocinétique, l'administration concomitante de doses multiples d'hydrochlorothiazide chez des volontaires sains recevant du fluconazole a entraîné une augmentation de 40 % de la concentration plasmatique du fluconazole. Un effet de cette amplitude ne devrait pas nécessiter de modification de la posologie du fluconazole chez les sujets recevant un traitement concomitant par des diurétiques.

- **Rifampicine :**

L'administration concomitante de fluconazole et de rifampicine a entraîné une baisse de 25 % de l'aire sous la courbe (AUC) et une réduction de 20 % de la demi-vie du fluconazole. Chez les patients recevant de la rifampicine de façon concomitante, il faut envisager d'augmenter la dose de fluconazole.

Les études d'interaction ont montré que, lorsque du fluconazole est administré par voie orale de façon concomitante avec de la nourriture, de la cimétidine, des anti-acides ou après une irradiation corporelle totale en vue d'une greffe de moelle osseuse, aucune altération cliniquement significative de l'absorption du fluconazole ne survient.

Effets du fluconazole sur d'autres médicaments

Le fluconazole est un puissant inhibiteur de l'iso-enzyme 2C9 du cytochrome P450 (CYP) et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur puissant de l'iso-enzyme CYP2C19.

Outre les interactions observées ou documentées mentionnées ci-dessous, il existe un risque d'augmentation de la concentration plasmatique d'autres composés métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 administrés en concomitance avec du fluconazole. Par conséquent, il faut faire preuve de précaution lorsque l'on utilise ces associations et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. L'effet inhibiteur enzymatique du fluconazole persiste 4 à 5 jours après l'interruption du traitement en raison de sa demi-vie prolongée (voir rubrique 4.3).

- **Abrocitinib :**

Le fluconazole (un inhibiteur des CYP2C19, 2C9 et 3A4) a augmenté l'exposition à la fraction active de l'abrocitinib de 155 %. En cas d'administration concomitante avec le fluconazole, il convient d'ajuster la dose d'abrocitinib conformément aux instructions indiquées dans les informations sur le produit de l'abrocitinib.

- **Alfentanil :**

Lors du traitement concomitant par fluconazole (400 mg) et par alfentanil (20 µg/kg) administré par voie intraveineuse, chez des volontaires sains, l'AUC₁₀ de l'alfentanil a été multipliée par deux, probablement en raison d'une inhibition du CYP3A4. Il peut être nécessaire d'ajuster les doses d'alfentanil.

- **Amitriptyline, nortriptyline :**

Le fluconazole augmente l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. La 5- nortriptyline et/ou la S-amitriptyline peuvent être mesurées en début de polythérapie et au bout d'une semaine. La posologie de l'amitriptyline/de la nortriptyline doit être ajustée si nécessaire.

- **Amphotéricine B :**

L'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B chez des souris immunodéprimées et normales infectées a donné les résultats suivants : léger effet antifongique additionnel sur l'infection systémique par *C. albicans*, absence d'interaction sur l'infection intracrânienne par *Cryptococcus neoformans* et effet antagoniste des deux médicaments sur l'infection systémique par *Aspergillus fumigatus*. La signification clinique des résultats obtenus est inconnue.

- **Anticoagulants :**

Pendant la période de pharmacovigilance, comme avec les autres antifongiques azolés, des événements hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, hématurie et méléna) ont été signalés, en association avec des augmentations du temps de prothrombine chez les patients sous fluconazole et warfarine. Lors du traitement concomitant par fluconazole et warfarine, le temps de prothrombine a été multiplié par deux, probablement en raison d'une inhibition du métabolisme de la warfarine par le CYP2C9. Chez les patients prenant des anticoagulants de type coumarine ou indanédione avec du fluconazole, le temps de prothrombine doit être étroitement surveillé. Il peut être nécessaire d'ajuster les doses de l'anticoagulant.

- **Benzodiazépines (d'action brève, à savoir midazolam et triazolam) :**

Après l'administration par voie orale de midazolam, le fluconazole a entraîné une augmentation sensible 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 multiplié l'AUC et la demi-vie du midazolam par 3,7 et 2,2, respectivement.

La prise concomitante de 200 mg de fluconazole et de 0,25 mg de triazolam par voie orale a multiplié l'AUC et la demi-vie du triazolam par 4,4 et 2,3, respectivement. Un renforcement et un prolongement des effets du triazolam ont été observés lors du traitement concomitant par fluconazole. Si un traitement concomitant par une benzodiazépine est nécessaire chez des patients sous fluconazole, envisager de réduire la dose de benzodiazépine. En outre, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance adaptée.

- **Carbamazépine :**

Le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine. Une augmentation de 30 % de la carbamazépine sérique a été observée. Il existe un risque de toxicité à la carbamazépine. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de carbamazépine selon les mesures concentration/effet.

- **Inhibiteurs calciques :**

Certains inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et féléodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole peut augmenter l'exposition systémique aux inhibiteurs calciques. Il est recommandé de procéder à une surveillance fréquente afin de déceler tout événement indésirable.

- **Célécoxib :**

Lors du traitement concomitant par fluconazole (200 mg par jour) et par célécoxib (200 mg), la C_{max} et l'AUC du célécoxib ont augmenté de 68 % et 134 %, respectivement. Il peut être nécessaire de diviser la dose de célécoxib par deux lorsque ce médicament est associé à du fluconazole.

- **Cyclophosphamide :**

La polythérapie par cyclophosphamide et fluconazole entraîne une augmentation de la bilirubine sérique et de la créatinine sérique. L'association peut être utilisée tout en prenant en compte le risque d'augmentation de la bilirubine sérique et de la créatinine sérique.

- **Fentanyl :**

Un cas mortel d'intoxication au fentanyl dû à une éventuelle interaction entre le fluconazole et le fentanyl a été signalé. En outre, il a été montré chez des volontaires sains que le fluconazole retardait significativement l'élimination du fentanyl. Une concentration élevée de fentanyl peut conduire à une dépression respiratoire. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout risque éventuel de dépression respiratoire. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du fentanyl.

- **Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :**

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente (de façon dose-dépendante) lorsque du fluconazole est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4, tel que l'atorvastatine et la simvastatine, ou par le CYP2C9, tel que la fluvastatine (diminution du métabolisme hépatique de la statine). Si un traitement concomitant

est nécessaire, le patient doit être placé en observation dans le but de détecter tout symptôme de myopathie ou de rhabdomyolyse. Le taux de créatine kinase doit également être contrôlé. Interrompre le traitement par les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en cas d'augmentation nette de la créatine kinase ou de diagnostic/suspicion de myopathie/rhabdomyolyse. L'utilisation de plus faibles doses d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peut s'avérer nécessaire, selon les instructions indiquées dans les informations sur le produit de ces statines.

- **Ibrutinib :**

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que le fluconazole augmentent les concentrations plasmatiques d'ibrutinib et peuvent accroître le risque de toxicité. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il convient de réduire la dose d'ibrutinib à 280 mg une fois par jour (2 gélules) pendant toute la durée du traitement par l'inhibiteur et de mettre en place une surveillance clinique étroite.

- **Ivacaftor (seul ou en association avec des médicaments de la même classe pharmaceutique) :**

L'administration concomitante d'ivacaftor, un potentialisateur du régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR, Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), a augmenté l'exposition à l'ivacaftor d'un facteur 3 et l'exposition à l'hydroxyméthyl-ivacaftor (M1) d'un facteur 1,9. Une réduction de la dose d'ivacaftor (administré seul ou en association) est nécessaire, conformément aux instructions indiquées dans les informations sur le produit de l'ivacaftor (administré seul ou en association).

- **Immunosuppresseurs (à savoir ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus) :**

- **Ciclosporine :**

Le fluconazole augmente significativement la concentration et l'AUC de la ciclosporine. Lors d'un traitement concomitant par 200 mg de fluconazole par jour et de la ciclosporine (2,7 mg/kg/jour), l'AUC de la ciclosporine a été multipliée par 1,8. Cette association peut être utilisée à condition de réduire la dose de ciclosporine en fonction de sa concentration.

- **Évérolimus :**

Bien que cela n'ait été étudié ni *in vivo* ni *in vitro*, le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques d'évérolimus par inhibition du CYP3A4.

- **Sirolimus :**

Le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques du sirolimus, probablement en inhibant le métabolisme du sirolimus via le CYP3A4 et la glycoprotéine P. Cette association peut être utilisée à condition d'ajuster la posologie du sirolimus en fonction des mesures de l'effet / de la concentration.

- **Tacrolimus :**

Le fluconazole peut multiplier jusqu'à 5 fois les concentrations sériques de tacrolimus administré par voie orale, en raison de l'inhibition du métabolisme de ce dernier par le CYP3A4 dans les intestins. Aucun changement pharmacocinétique significatif n'a été observé lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse. Des concentrations élevées de tacrolimus ont été associées à une néphrotoxicité. Il faut réduire les doses de tacrolimus administré par voie orale selon la concentration de ce dernier.

- **Losartan :**

Le fluconazole inhibe le métabolisme du losartan en son métabolite actif (E-3174), qui est le principal antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II intervenant lors du traitement par losartan. La tension artérielle des patients doit faire l'objet d'une surveillance continue.

- **Lurasidone :**

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que le fluconazole peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de lurasidone. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il

convient de réduire la dose de lurasidone conformément aux instructions indiquées dans les informations sur le produit de la lurasidone.

- **Méthadone :**

Le fluconazole peut augmenter la concentration sérique de la méthadone. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de la méthadone.

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens :**

La C_{max} et l'AUC du flurbiprofène ont augmenté de 23 % et 81 %, respectivement, lorsqu'il a été administré de façon concomitante avec du fluconazole par rapport à l'administration de flurbiprofène seul. De même, la C_{max} et l'AUC de l'isomère pharmacologiquement actif [S-(+)-ibuprofène] ont augmenté de 15 % et 82 %, respectivement, lorsque du fluconazole a été administré de façon concomitante avec de l'ibuprofène racémique (400 mg) par rapport à l'administration d'ibuprofène racémique seul.

Bien que cela n'ait pas été spécifiquement étudié, le fluconazole peut augmenter l'exposition systémique d'autres AINS métabolisés par le CYP2C9 (par ex., naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Il est recommandé de surveiller fréquemment l'apparition d'événements indésirables et de toxicité liés aux AINS. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose d'AINS.

- **Olaparib :**

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que le fluconazole augmentent les concentrations plasmatiques d'olaparib. L'administration concomitante n'est pas recommandée. Si celle-ci ne peut être évitée, il convient de limiter la dose d'olaparib à 200 mg deux fois par jour.

- **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 entraîné une augmentation de 75 % de l'AUC₂₄ et une augmentation de 128 % de la C_{min} de la phénytoïne. En cas d'administration concomitante, la concentration sérique de phénytoïne doit être surveillée afin d'éviter toute toxicité à la phénytoïne.

- **Prednisone :**

Le cas d'un patient transplanté hépatique traité par prednisone ayant développé une insuffisance surrénale aiguë après l'arrêt d'un traitement de trois mois par fluconazole a été signalé. L'interruption du fluconazole a probablement entraîné une augmentation de l'activité du CYP3A4, ce qui a conduit à une augmentation du métabolisme de la prednisone. Les patients sous traitement à long terme par fluconazole et prednisone doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter toute insuffisance surrénale après l'arrêt du traitement par fluconazole.

- **Rifabutine :**

Le fluconazole augmente les concentrations sériques de rifabutine, ce qui conduit à une augmentation de l'AUC de la rifabutine pouvant aller jusqu'à 80 %. Des cas d'uvéite ont été signalés chez des patients ayant pris de façon concomitante du fluconazole et de la rifabutine. En cas de traitement concomitant, il faut prendre en compte les symptômes de toxicité à la rifabutine.

- **Saquinavir :**

Le fluconazole augmente l'AUC et la C_{max} du saquinavir d'environ 50 % et 55 %, respectivement, 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 être nécessaire d'ajuster les doses de saquinavir.

- **Sulfonylurées :**

Le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfonylurées administrées de façon concomitante par voie orale (par ex., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Il est recommandé de surveiller fréquemment la glycémie et de réduire de façon appropriée la dose de sulfonylurées en cas d'administration concomitante.

- **Théophylline :**

Lors d'une étude d'interaction comparative avec placebo, l'administration de 200 mg de fluconazole pendant 14 jours a entraîné une réduction de 18 % du taux de clairance plasmatique moyen de la théophylline. Les patients recevant de la théophylline à forte dose ou qui sont exposés à un risque élevé de toxicité à la théophylline doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout signe de toxicité à la théophylline lorsqu'ils sont sous fluconazole. Le traitement doit être modifié si des signes de toxicité apparaissent.

- **Tofacitinib**

L'administration concomitante de tofacitinib et de médicaments qui sont à la fois des inhibiteurs modérés du CYP3A4 et des inhibiteurs puissants du CYP2C19 (p. ex., le fluconazole) entraîne une augmentation de l'exposition au tofacitinib. Il est donc recommandé de réduire la dose de tofacitinib à 5 mg une fois par jour en cas d'administration concomitante avec ces médicaments.

- **Tolvaptan**

L'administration concomitante de tolvaptan, un substrat du CYP3A4, et de fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A4, augmente de façon significative l'exposition au tolvaptan (200 % pour l'ASC et 80 % pour la C_{max}), ce qui pourrait entraîner une majoration importante des effets indésirables, notamment de la diurèse, de la déshydratation et de l'insuffisance rénale aiguë. En cas d'utilisation concomitante, la dose de tolvaptan doit être réduite conformément aux instructions indiquées dans les informations sur le produit du tolvaptan, et le patient doit faire l'objet d'une surveillance fréquente afin de détecter d'éventuels effets indésirables associés au tolvaptan.

- **Vinca-alcaloïdes**

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

- **Vitamine A**

D'après le cas d'un patient sous traitement concomitant par l'acide tout-trans rétinolique (forme acide de la vitamine A) et le fluconazole, des effets indésirables liés au SNC se sont manifestés, tels que l'hypertension intracrânienne bénigne, qui a disparu après l'interruption du traitement par fluconazole. Cette association peut être utilisée, mais il faut garder à l'esprit l'incidence des effets indésirables liés au SNC.

- **Voriconazole** (inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4) :

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 au jour 1, puis 200 mg toutes les 24 heures pendant 4 jours) à 8 sujets masculins sains a entraîné une augmentation moyenne de la C_{max} et de l' AUC_{τ} du voriconazole de 57 % (IC à 90 % : 20-107 %) et de 79 % (IC à 90 % : 40-128 %), respectivement. La réduction de la dose et/ou de la fréquence d'administration du voriconazole et du fluconazole qui éliminerait cet effet n'a pas été établie. Il est recommandé de surveiller l'apparition d'événements indésirables associés au voriconazole si celui-ci est administré séquentiellement après le fluconazole.

- **Zidovudine :**

Le fluconazole augmente la C_{max} et l' AUC de la zidovudine de 84 % et 74 %, respectivement, en raison d'une réduction d'environ 45 % de la clairance de la zidovudine administrée par voie orale. La demi-vie de la zidovudine a également été prolongée d'environ 128 % après le traitement concomitant avec du fluconazole. Les patients prenant cette association doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter l'apparition éventuelle de réactions indésirables liées à la zidovudine. Une réduction des doses de zidovudine peut être envisagée.

- **Azithromycine :**

Une étude croisée tridirectionnelle randomisée et réalisée en ouvert chez 18 sujets sains a évalué l'effet d'une seule dose orale de 1 200 mg d'azithromycine sur la pharmacocinétique d'une seule dose orale de 800 mg de fluconazole, ainsi que les effets du fluconazole sur la pharmacocinétique

de l'azithromycine. Aucune interaction pharmacocinétique significative entre le fluconazole et l'azithromycine n'a été établie.

- **Contraceptifs oraux :**

Deux études pharmacocinétiques réalisées avec un contraceptif oral combiné ont été réalisées avec plusieurs doses de fluconazole. Aucun effet significatif sur les taux hormonaux n'a été observé dans l'étude avec 50 mg de fluconazole, tandis qu'avec une dose de 200 mg par jour, les AUC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel ont augmenté de 40 % et 24 %, respectivement. Ainsi, l'utilisation de plusieurs doses de fluconazole à cette posologie ne devrait pas avoir d'effet sur l'efficacité du contraceptif oral combiné.

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

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

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

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

Le fluconazole en doses standard et les traitements à court terme ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse, à moins qu'ils ne soient clairement nécessaires.

Le fluconazole à dose élevée et/ou dans des schémas prolongés ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf pour les infections susceptibles d'engager le pronostic vital.

Allaitement

Le fluconazole est excrété dans le lait maternel, où il atteint des concentrations comparables aux concentrations plasmatiques (voir rubrique 5.2). L'allaitement peut être poursuivi après une seule utilisation d'une dose de 150 mg de fluconazole. L'allaitement n'est pas recommandé après une utilisation répétée ou après une dose élevée de fluconazole.

Les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant et la nécessité clinique du traitement par fluconazole pour la mère doivent être pris en compte, de même que les risques d'effets indésirables liés au médicament et à la maladie sous-jacente de la mère pour l'enfant allaité.

Fécondité

Le fluconazole n'a pas affecté la fécondité de rats et de rates (voir rubrique 5.3).

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

Les effets de Fluconazole B. Braun sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être avertis de la possibilité d'étourdissements ou de convulsions (voir rubrique 4.8) s'ils prennent Fluconazole B. Braun. Il leur est conseillé de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser de machines si un quelconque 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 réactions indésirables les plus fréquemment signalées (>1/10) sont les maux de tête, les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées, les vomissements, l'augmentation de l'alanine aminotransférase, l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, l'augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang et les éruptions cutanées.

Les réactions indésirables suivantes ont été observées et signalées pendant le traitement par fluconazole aux fréquences suivantes :

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)

Rare (≥ 1/10 000, < 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, thrombopénie	
Affections du système immunitaire			Anaphylaxie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie	
Affections psychiatriques		Somnolence, insomnie		

Affections du système nerveux	Céphalée	Convulsions, paresthésie, étourdissements, perversion du goût	Tremblements	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges		
Affections cardiaques			Torsades de pointes (voir rubrique 4.4), allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées	Constipation, dyspepsie, flatulences, sécheresse buccale		
Affections hépatobiliaires	Augmentation de l'alanine aminotransférase (voir rubrique 4.4), augmentation de l'aspartate aminotransférase (voir rubrique 4.4), augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang (voir rubrique 4.4)	Cholestase (voir rubrique 4.4), jaunisse (voir rubrique 4.4), augmentation de la bilirubine (voir rubrique 4.4)	Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), nécrose hépatocellulaire (voir rubrique 4.4), hépatite (voir rubrique 4.4), lésion hépatocellulaire (voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions cutanées (voir rubrique 4.4)	Toxidermie* (voir rubrique 4.4), urticaire (voir rubrique 4.4), prurit, augmentation de la sudation	Nécrolyse épidermique toxique (voir rubrique 4.4), syndrome de Stevens-Johnson (voir rubrique 4.4), pustulose exanthématique généralisée aiguë (voir rubrique 4.4), érythrodermie, angioœdème, œdème du visage, alopecie	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, malaise, asthénie, fièvre		

* dont érythème pigmenté fixe

Population pédiatrique

Les manifestations et l'incidence des réactions indésirables et des anomalies biologiques consignés au cours d'essais cliniques réalisés chez l'enfant sont comparables à celles observées chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via 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

Symptômes

Des cas d'hallucinations et de comportement paranoïde ont été signalés de façon concomitante au surdosage au fluconazole.

Traitement

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

Le fluconazole est largement excrété dans l'urine. La diurèse forcée augmenterait probablement la vitesse d'élimination. Une hémodialyse de 3 heures réduit les taux plasmatiques d'environ 50 %.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le fluconazole est un agent antifongique triazolé. Il agit principalement en inhibant la lanostérol 14 alpha-déméthylase, avec une médiation par le cytochrome fongique P450. Cette étape de déméthylation est essentielle à la biosynthèse des ergostérols fongiques. L'accumulation des 14 alpha-méthyl stérols est corrélée avec la perte ultérieure d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et pourrait être à l'origine de l'activité antifongique du fluconazole. Le fluconazole s'est révélé être plus sélectif pour les enzymes du cytochrome P450 fongique que pour divers systèmes enzymatiques du cytochrome P450 de mammifère.

Une dose de 50 mg de fluconazole par jour administrée pendant 28 jours au maximum s'est révélée ne pas affecter les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes, ni la concentration de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Une dose comprise entre 200 mg et 400 mg de fluconazole par jour n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ou sur la réponse stimulée par corticotrophine chez des volontaires masculins sains. Les études d'interaction avec l'antipyrine montrent qu'une ou plusieurs doses de 50 mg de fluconazole n'affectent pas son métabolisme.

Sensibilité *in vitro*

In vitro, le fluconazole affiche une activité antifongique dirigée contre la plupart des espèces de *Candida* cliniquement fréquentes (dont *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* présente une sensibilité réduite au fluconazole tandis que *C. krusei* et *C. auris* sont résistants au fluconazole. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et la valeur seuil épidémiologique (ECOFF) du fluconazole sont supérieures pour *C. guilliermondii* que pour *C. albicans*.

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Lors des études chez l'animal, une corrélation a été établie entre les valeurs de la CMI et l'efficacité contre les mycoses dues à *Candida* spp. Lors des études cliniques, une relation linéaire de presque 1:1 a été démontrée entre l'AUC et la dose de fluconazole. Il existe également une relation directe, bien qu'imparfaite, entre l'AUC ou la dose et une réponse clinique positive de la candidose buccale et, dans une moindre mesure, de la candidémie, au traitement. De même, la guérison est moins probable pour les infections provoquées par des souches ayant une CMI supérieure pour le fluconazole.

Mécanismes de résistance

Candida spp a développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux agents antifongiques azolés. Les souches fongiques ayant développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance sont connues pour montrer des concentrations minimales inhibitrices (CMI) élevées au fluconazole, ce qui a des conséquences indésirables sur l'efficacité *in vivo* et clinique.

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

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

Les mécanismes de résistance n'ont pas été complètement élucidés chez certaines espèces de *Candida* intrinsèquement résistantes (*C. krusei*) ou émergentes (*C. auris*).

Limites (selon l'EUCAST)

D'après l'analyse des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, la sensibilité *in vitro* et la réponse clinique, l'EUCAST-AFST (Comité européen des antibiogrammes - Sous-comité des tests de sensibilité aux antifongiques) a déterminé des limites pour le fluconazole pour les espèces de *Candida* (Document de l'EUCAST sur le fluconazole (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 février 2020). Ces limites ont été divisées en limites non liées aux espèces, lesquelles ont principalement été déterminées sur la base des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et sont indépendantes des distributions de CMI d'espèces spécifiques, et en limites liées aux espèces pour les espèces les plus fréquemment associées à l'infection humaine. Ces limites figurent dans le tableau ci-dessous :

Antifongique	Limites liées aux espèces (S≤/R>) en mg/L						Limites non liées aux espèces ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsoriasis</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 limites non liées aux espèces ont été établies essentiellement sur la base des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et sont indépendantes des distributions de CMI d'espèces spécifiques. Elles ne doivent être utilisées que pour les organismes n'ayant pas de limites spécifiques.

-- = Il n'est pas recommandé de réaliser des tests de sensibilité car l'espèce constitue une mauvaise cible pour le traitement avec ce médicament.

IE = Il n'existe pas suffisamment de preuves démontrant que l'espèce en question constitue une cible appropriée pour le traitement avec 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 ($\leq 0,001$ 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 sont similaires après administration par voie intraveineuse ou orale.

Absorption

Après administration par voie orale, le fluconazole est bien absorbé et les concentrations plasmatiques (ainsi que la biodisponibilité systémique) dépassent de 90 % les concentrations obtenues après administration par voie intraveineuse. L'absorption orale n'est pas affectée par la prise concomitante de nourriture. Les concentrations plasmatiques maximales à jeun surviennent entre 0,5 et 1,5 heure après l'administration de la dose. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Une concentration d'équilibre de 90 % est atteinte entre le 4^e et le 5^e jour avec plusieurs doses quotidiennes. L'administration d'une dose de charge (jour 1) équivalant à deux fois la dose quotidienne habituelle permet d'obtenir des concentrations plasmatiques s'approchant d'une concentration d'équilibre de 90 % d'ici au jour 2.

Distribution

Le volume apparent de distribution se rapproche de la teneur en eau totale du corps humain. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11 à 12 %).

Le fluconazole pénètre de manière satisfaisante dans tous les fluides corporels étudiés. Les concentrations de fluconazole dans la salive et les expectorations sont similaires aux concentrations plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les concentrations de fluconazole dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) correspondent à environ 80 % des concentrations plasmatiques.

Des concentrations cutanées élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont obtenues dans la couche cornée, l'épiderme, le derme et 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 était de 73 µg/g et, 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g. Avec la dose hebdomadaire de 150 mg, la concentration de fluconazole dans la couche cornée au jour 7 était de 23,4 µg/g et de 7,1 µg/g 7 jours après la seconde dose.

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois de doses hebdomadaires de 150 mg était de 4,05 µg/g dans des ongles sains et de 1,8 µg/g dans des ongles malades. Le fluconazole pouvait encore être mesuré dans des échantillons d'ongle 6 mois après la fin du traitement.

Biotransformation

Le fluconazole n'est que peu métabolisé. Sur une dose radioactive, seuls 11 % sont excrétés sous forme modifiée dans l'urine. Le fluconazole est un inhibiteur sélectif des iso-enzymes CYP2C9 et CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Le fluconazole est également un inhibiteur puissant de l'iso-enzyme CYP2C19.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. La principale voie d'excrétion est rénale, 80 % de la dose administrée environ apparaissant dans l'urine sous forme intacte. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Il n'existe aucune preuve de métabolites circulants.

La demi-vie d'élimination plasmatique prolongée du fluconazole permet d'établir un traitement à dose unique pour la candidose vaginale, et à doses quotidiennes et hebdomadaires pour les autres indications thérapeutiques.

Pharmacocinétique dans l'insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux sévères (débit de filtration glomérulaire <20 ml/min), la demi-vie passe 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 trois heures d'hémodialyse, environ 50 % du fluconazole est éliminé du sang.

Pharmacocinétique durant l'allaitement

Une étude de pharmacocinétique menée chez 10 femmes allaitantes ayant temporairement ou définitivement arrêté l'allaitement a évalué les concentrations de fluconazole dans le plasma et le lait maternel pendant 48 heures après l'administration d'une dose unique de 150 mg de fluconazole. Le fluconazole a été détecté dans le lait à une concentration moyenne d'environ 98 % de la concentration plasmatique maternelle. La concentration maximale moyenne dans le lait était de 2,61 mg/L 5,2 heures après l'administration. L'ingestion quotidienne moyenne estimée de fluconazole par le nourrisson durant l'allaitement (en supposant une consommation moyenne de 150 mL/kg/j), basée sur la concentration maximale moyenne dans le lait, était de 0,39 mg/kg/j, ce qui représente environ 40 % de la dose recommandée chez le nouveau-né (âge < 2 semaines) 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 issus de 5 études : 2 études à dose unique, 2 études à doses multiples et une étude réalisée chez des nouveau-nés prématurés. Les données issues d'une étude n'ont pas pu être interprétées en raison des modifications des modalités de formulation pendant l'étude. Un essai clinique à usage compassionnel a permis d'obtenir des données supplémentaires.

Après l'administration de 2 à 8 mg/kg de fluconazole à des enfants âgés de 9 mois à 15 ans, une AUC d'environ 38 µg x h/ml a été trouvée par unité 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 plusieurs doses. Une demi-vie d'élimination plasmatique plus élevée d'environ 24 heures a été obtenue après une dose unique. Celle-ci est comparable à la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole après une administration intraveineuse unique de 3 mg/kg à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans cette tranche d'âge était d'environ 950 ml/kg.

Les données expérimentales sur le fluconazole chez les nouveau-nés se limitent à des études pharmacocinétiques réalisées chez des nouveau-nés prématurés.

L'âge moyen lors de la première dose était de 24 heures (intervalle : 9-36 heures) et le poids moyen de naissance était de 0,9 kg (intervalle : 0,75-1,10 kg) pour 12 nouveau-nés prématurés d'âge gestationnel d'environ 28 semaines.

Sept patients ont terminé le protocole. Au maximum, cinq perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole ont été administrées toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (heures) était de 74 (intervalle : 44-185) le jour 1, puis a baissé au cours du temps à une moyenne de 53 (intervalle : 30-131) le jour 7 et de 47 (intervalle : 27-68) le jour 13. L'aire sous la courbe (µg x h/ml) était de 271 (intervalle : 173-385) le jour 1, a augmenté à une moyenne de 490 (intervalle : 292-734) le jour 7 et a baissé avec une moyenne de 360 (intervalle : 167-566) le jour 13. Le volume de distribution (ml/kg) était de 1 183 (intervalle : 1 070-1 470) le jour 1 et a augmenté au cours du temps jusqu'à une moyenne de 1 184 (intervalle : 510-2 130) le jour 7 et 1 328 (intervalle : 1 040-1 680) le jour 13.

Pharmacocinétique chez les personnes âgées

Une étude pharmacocinétique a été réalisée chez 22 sujets, âgés de 65 ans ou plus, recevant une dose unique de 50 mg de fluconazole par voie orale. Dix de ces patients ont reçu des diurétiques de façon concomitante. La C_{max} était de 1,54 µg/ml et est survenue 1,3 heure après l'administration de la dose. L'AUC moyenne était de 76,4 ± 20,3 µg x h/ml et la demi-vie terminale moyenne était de 46,2 heures. Les valeurs de ces paramètres pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs analogues obtenues chez les volontaires masculins jeunes en bonne santé. L'administration concomitante de diurétiques n'a significativement modifié ni l'AUC ni la C_{max} . En outre, la clairance de la créatinine (74 ml/min), le pourcentage de médicament retrouvé intact dans l'urine (0-24 heures, 22 %) et la clairance rénale estimative du fluconazole (0,124 ml/min/kg) étaient généralement plus faibles chez les personnes âgées que chez les jeunes volontaires. Ainsi, la modification du devenir du fluconazole chez les personnes âgées semble être liée à la réduction de la fonction rénale dans ce groupe.

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 observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Carcinogénèse

Le fluconazole n'a montré 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 à 7 fois la dose recommandée pour l'homme). Des rats mâles traités avec 5 et 10 mg/kg/jour présentaient une incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires.

Mutagenèse

Le fluconazole, avec ou sans activation métabolique, a obtenu un résultat négatif lors des tests de mutagénicité réalisés avec 4 souches de *Salmonella typhimurium* et lors du test sur cellules L5178Y de lymphome de souris. Les études cytogénétiques *in vivo* (cellules médullaires murines, après administration orale de fluconazole) et *in vitro* (lymphocytes humains exposés au fluconazole à 1 000 µg/ml) n'ont mis en évidence aucune mutation chromosomique.

Toxicité pour la reproduction

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

Aucun effet fœtal n'a été observé à des doses de 5 ou 10 mg/kg. Une augmentation des variantes anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassin) et des retards d'ossification a été observée à des doses de 25 et 50 mg/kg et à des doses supérieures. Avec des doses allant de 80 mg/kg à 320 mg/kg, l'embryolétalité était accrue chez les rats ; les anomalies congénitales comprenaient des côtes ondulées, une fente palatine et une ossification cranio-faciale anormale.

Le début de la parturition était légèrement retardé à une dose de 20 mg/kg par voie orale. Par ailleurs, une dystocie et un allongement de la parturition ont été observés chez quelques femelles à des doses de 20 mg/kg et 40 mg/kg administrées par voie intraveineuse. Les troubles de la parturition se sont manifestés par une légère augmentation du nombre de petits mort-nés et par une baisse de la survie néonatale à ces niveaux de dose. Ces effets sur la parturition étaient cohérents avec l'effet réducteur des œstrogènes spécifique à l'espèce produit par des doses élevées de fluconazole. Un tel changement hormonal n'a pas été observé chez les femmes traitées par fluconazole (voir rubrique 5.1).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Non ouvert

2 ans.

Une fois ouvert

Le médicament doit être utilisé dès que l'emballage est ouvert. Voir également rubrique 6.6.

Après dilution : conformément aux instructions

Pour des mélanges avec les solutions mentionnées dans la rubrique 6.6, la stabilité chimique et physique a été démontrée à 25 °C sur 72 heures.

D'un point de vue microbiologique, les dilutions doivent être immédiatement utilisées. Si elles ne sont pas immédiatement utilisées, les temps et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, à moins que les dilutions n'aient eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Après première ouverture/après dilution :

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml est présenté dans des flacons de polyéthylène basse densité (PEBD),

contenance : 50 ml, 100 ml, 200 ml

Présentations : 10, 20 ou 50 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament est à usage unique. Après utilisation, éliminer le flacon et tout contenu restant. Ne pas raccorder les flacons partiellement utilisés.

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

Le médicament doit être visuellement contrôlé avant l'administration afin de détecter toute particule ou décoloration. Seules les solutions ne comportant aucune particule peuvent être utilisées. Ne pas utiliser si le flacon est endommagé.

Ne pas raccorder les flacons. Une telle utilisation pourrait entraîner une embolie gazeuse due à de l'air résiduel provenant du flacon principal avant que l'administration du liquide depuis le flacon secondaire ne soit terminée.

La solution doit être administrée avec des équipements stériles en appliquant les règles d'asepsie. Les équipements doivent être amorcés avec la solution afin d'empêcher que de l'air n'entre dans le système.

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml doit être administré par perfusion intraveineuse à une vitesse maximale de 10 ml/min.

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml est compatible avec les solutions suivantes :

- a) Solution de glucose à 200 mg/ml pour perfusion (si disponible)
- b) Solution de Ringer pour perfusion
- c) Solution de Hartmann, solution de Ringer lactate (si disponible)
- d) Solution de chlorure de potassium à 20 mEq/l dans du glucose à 50 mg/ml (si disponible)
- e) Solution de bicarbonate de sodium à 84 mg/ml (8,4 %) pour perfusion (si disponible)
- f) Solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion
- g) Solution ISO de Sterofundin pour perfusion (si disponible)

Le fluconazole peut être perfusé via une ligne existante avec l'un des fluides susmentionnés. Bien qu'aucune incompatibilité spécifique n'ait été remarquée, il n'est pas recommandé de mélanger le médicament avec d'autres médicaments avant la perfusion.

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Allemagne

Adresse postale :

34209 Melsungen, Allemagne

Tél. : +49-5661-71-0

Fax : +49-5661-71-45 67

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

(50 ml) : BE334065

(100 ml) : BE334074

(200 ml) : BE334083

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

24/2/2009 – 22/11/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2024

Date d'approbation du texte : 03/2024