

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRIMÉS^{Pr}NOVO-FLUCONAZOLE (fluconazole)

Comprimés à 50 mg, à 100 mg et à 150 mg

^{Pr}FLUCONAZOLE INJECTABLE (fluconazole)

Injection (100 mL/fiole – 2 mg/mL de solution pour perfusion intraveineuse)

Sacs à perfusion Cryovac de 100 mL et de 200 mL (2 mg/mL de solution pour perfusion intraveineuse)

Antifongique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de révision :
Le 26 mai 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 173845

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRIMÉS ^{Pr}NOVO-FLUCONAZOLE
(fluconazole)

Comprimés à 50 mg, à 100 mg et à 150 mg

^{Pr}FLUCONAZOLE INJECTABLE
(fluconazole)

Fioles de 100 mL injectable (2 mg/mL de solution pour perfusion intraveineuse)
Sacs à perfusion Cryovac de 100 mL et de 200 mL (2 mg/mL de solution pour perfusion intraveineuse)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antifongique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le fluconazole est un inhibiteur très sélectif de la C-14- α -déméthylation d'un stérol fongique sous la médiation du cytochrome P₄₅₀; par ailleurs, la capacité inhibitrice du fluconazole sur la déméthylation dans les cellules de mammifères est beaucoup moindre. Dans les cellules fongiques, le fluconazole entraîne une déplétion du stérol normal qui coïncide avec une accumulation de 14- α -méthyl-stérol; cette réaction est probablement à l'origine de son effet fongistatique.

Le tableau I ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de fluconazole — comprimés NOVO-FLUCONAZOLE à 100 mg et comprimés DIFLUCAN[®] à 100 mg —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative bilatérale chez des sujets à jeun ayant reçu une dose unique.

Tableau I

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Novo-Fluconazole (2 x 100 mg)	Diflucan ^{®**} (2 x 100 mg)	
ASC _T (µg•h/mL)	192,48 193,84 (11,25)	186,79 186,59 (8,7)	103
ASC ₀₋₇₂ (µg•h/mL)	151,41 151,85 (10,08)	145,47 145,83 (7,44)	104
ASC _I (µg•h/mL)	202,35 203,5 (11,61)	196,37 196,37 (8,35)	103
C _{max} (µg/mL)	4,35 4,38 (12,47)	4,3 4,39 (17,65)	101
t _{max} * (h)	1,31 (0,94)	1,86 (1,48)	—
t _{1/2} * (h)	36,37 (4,85)	36,78 (4,12)	—

* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (ÉT) uniquement.

** Comprimés Diflucan[®] à 100 mg (Pfizer Canada Inc., Canada) achetés au Canada.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Traitement

NOVO-FLUCONAZOLE et FLUCONAZOLE INJECTABLE (fluconazole) sont indiqués dans les cas suivants :

1. Les candidoses oropharyngées (buccales) et œsophagiennes. Le fluconazole est également efficace pour traiter les candidoses généralisées graves, y compris les candidoses urinaires, péritonéales et pulmonaires.
2. La méningite cryptococcique.
3. La prévention des récurrences de méningite cryptococcique chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida).

Avant d'amorcer le traitement, on doit d'abord faire des prélèvements pour les cultures fongiques et autres analyses de laboratoire pertinentes (sérologie, histopathologie) afin d'isoler et d'identifier le microorganisme en cause. On peut instaurer le traitement avant l'obtention des résultats des cultures et des autres analyses de laboratoire. Cependant, une fois que l'on connaît les résultats, on doit modifier le traitement en conséquence.

Prophylaxie

NOVO-FLUCONAZOLE et FLUCONAZOLE INJECTABLE (fluconazole) sont indiqués également pour réduire la fréquence des candidoses chez les receveurs d'une greffe de moelle osseuse qui sont soumis à une chimiothérapie cytotoxique ou à une radiothérapie.

CONTRE-INDICATIONS

NOVO-FLUCONAZOLE et FLUCONAZOLE INJECTABLE (fluconazole) sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité au fluconazole ou à l'un des ingrédients de la préparation. On ne dispose d'aucune donnée concernant le risque d'hypersensibilité croisée entre le fluconazole et les autres antifongiques azolés. On devra donc faire preuve de prudence au moment de prescrire NOVO-FLUCONAZOLE ou FLUCONAZOLE INJECTABLE à des patients hypersensibles à d'autres dérivés azolés.

D'après les résultats d'une étude sur les interactions avec des doses multiples (voir **PRÉCAUTIONS**), l'administration concomitante de terfénaire est contre-indiquée chez les patients recevant des doses multiples de 400 mg ou plus de NOVO-FLUCONAZOLE ou de FLUCONAZOLE INJECTABLE (fluconazole).

L'administration concomitante de cisapride est contre-indiquée chez les patients recevant du NOVO-FLUCONAZOLE ou du FLUCONAZOLE INJECTABLE (fluconazole) (voir **PRÉCAUTIONS**).

MISES EN GARDE

Lésions hépatiques : On a associé le fluconazole à de rares cas d'hépatotoxicité grave, y compris des cas dont l'issue était fatale, principalement chez les patients atteints d'une maladie sous-jacente grave. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, on n'a pas mis en évidence de lien direct avec la dose quotidienne, la durée du traitement, le sexe ou l'âge du patient. Sauf exception, l'hépatotoxicité du fluconazole s'est révélée réversible à l'arrêt du traitement. Les patients qui présentent des anomalies des résultats d'exploration de la fonction hépatique durant un traitement par le fluconazole doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance pour déceler toute lésion hépatique grave dès son apparition. On doit interrompre l'administration de fluconazole dès l'apparition de tout signe ou symptôme d'atteinte hépatique attribuable au fluconazole.

Anaphylaxie : On a signalé de rares cas d'anaphylaxie.

Atteintes cutanées : On a signalé de rares cas d'atteinte cutanée exfoliative durant le traitement par le fluconazole. Chez les patients atteints d'une grave affection sous-jacente (principalement le sida et le cancer), ces atteintes ont eu une issue fatale en de rares occasions. Par conséquent, les patients qui présentent une éruption cutanée au cours d'un traitement par le fluconazole

doivent faire l'objet d'une surveillance attentive; on devra interrompre le traitement si les lésions évoluent.

PRÉCAUTIONS

Prolongation de l'intervalle QT

Certains azoles, y compris le fluconazole, ont été associés à une prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. De très rares cas de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été signalés au cours de la période de pharmacovigilance du fluconazole. Les comptes rendus en question faisaient état de patients gravement malades présentant plusieurs facteurs de confusion ayant pu contribuer au problème, tels que des affections structurales du cœur, des anomalies électrolytiques et le fait qu'ils recevaient d'autres médicaments en concomitance. Le fluconazole doit être administré avec prudence aux patients qui présentent de tels états proarythmiques potentiels (voir **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses – Médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QTc et EFFETS INDÉSIRABLES**).

Administration durant la grossesse

On n'a pas encore mené d'études rigoureusement contrôlées chez la femme enceinte. Toutefois, on a signalé des cas d'anomalies congénitales multiples chez des enfants dont les mères avaient reçu des doses élevées de fluconazole (400 à 800 mg/j) pour le traitement de la coccidioïdomycose (une indication non approuvée). Dans tous les cas, l'exposition au fluconazole avait commencé durant le premier trimestre de la grossesse et avait duré au moins trois mois. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer NOVO-FLUCONAZOLE ou FLUCONAZOLE INJECTABLE (fluconazole) à la femme enceinte, à moins que les avantages escomptés l'emportent sur les risques encourus par la mère et l'enfant.

Au cours de deux études, on a administré du fluconazole par voie orale à des lapines gravides en phase d'organogenèse, à raison de 5, 10 et 20 mg/kg et de 5, 25 et 75 mg/kg, respectivement. Toutes les doses ont entraîné une altération du gain pondéral maternel et la dose de 75 mg/kg (environ 9,4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) a fait avorter des lapines. On n'a toutefois décelé aucun effet défavorable sur les fœtus. Dans plusieurs études au cours desquelles des rates gravides ont reçu du fluconazole par voie orale au cours de l'organogenèse, on a observé une altération du gain pondéral maternel et une augmentation du poids du placenta à la dose de 25 mg/kg. Les doses de 5 et 10 mg/kg n'ont été associées à aucun effet chez les fœtus. Les doses de 25, 50 mg/kg et plus se sont associées à une hausse des anomalies anatomiques chez les fœtus (côte surnuméraire, dilatation du bassin rénal) et à un retard de l'ossification. Les doses variant entre 80 et 320 mg/kg (environ 10 à 40 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) ont entraîné une hausse du taux de mortalité des embryons chez les rats ainsi que des anomalies des fœtus, soit des malformations des côtes (côtes ondulées), des fentes palatines et une ossification cranio-faciale anormale. Ces effets s'expliqueraient par

l'inhibition de la synthèse des œstrogènes chez la rate; ils pourraient résulter des effets connus d'une baisse du taux d'œstrogènes sur la grossesse, l'organogenèse et la parturition.

Administration à la femme en âge de procréer

Puisqu'on ne connaît pas les effets tératogènes du fluconazole chez l'humain, les femmes qui prennent NOVO-FLUCONAZOLE ou FLUCONAZOLE INJECTABLE devraient employer une méthode contraceptive sûre (voir **Administration durant la grossesse**).

On a signalé des cas d'anomalies congénitales multiples chez des enfants dont les mères avaient reçu des doses élevées de fluconazole (400 à 800 mg/j) pour le traitement de la coccidioïdomycose (une indication non approuvée). Dans tous les cas, l'exposition au fluconazole avait commencé durant le premier trimestre de la grossesse et avait duré au moins trois mois. Étant donné qu'on n'a pas encore mené d'études rigoureusement contrôlées chez la femme enceinte pour évaluer la possibilité de risque pour le fœtus, il n'est pas recommandé d'administrer du fluconazole à la femme enceinte, à moins que les avantages escomptés l'emportent sur les risques encourus par la mère et l'enfant.

Administration à la mère qui allaite

Le fluconazole passe dans le lait maternel à une concentration semblable à sa concentration plasmatique. L'administration de ce médicament à la femme qui allaite n'est donc pas recommandée.

Administration chez les enfants

Un essai comparatif avec placebo mené en mode libre après répartition aléatoire a montré que le fluconazole est efficace pour traiter les candidoses oropharyngées (buccales) chez les enfants âgés de 6 mois à 13 ans.

À l'issue d'une étude non comparative menée chez des enfants atteints de mycoses généralisées graves, le fluconazole s'est révélé efficace pour traiter la candidémie (10 patients sur 11 ont guéri) et la candidose disséminée (5 patients sur 6 ont guéri ou bénéficié d'une amélioration de leur état).

Le fluconazole s'est révélé efficace pour enrayer la méningite cryptococcique et la cryptococcose disséminée chez un groupe de 6 enfants traités dans le cadre d'un programme d'étude humanitaire portant sur l'emploi du fluconazole pour le traitement des mycoses graves ou qui menacent la vie du patient. On ne dispose d'aucun renseignement quant à l'efficacité du fluconazole pour le traitement de fond de la méningite cryptococcique chez l'enfant.

En outre, le fait que le fluconazole soit indiqué chez l'adulte pour traiter la méningite cryptococcique, la candidose œsophagienne et la candidose généralisée vient plaider en faveur de l'administration de cet antifongique aux enfants atteints de ces mêmes affections; il y a

également les études de pharmacocinétique menées chez l'enfant (voir **PHARMACOLOGIE**) qui y sont favorables, car elles ont démontré la proportionnalité des doses indiquées pour les enfants avec celles pour les adultes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On a établi l'innocuité du fluconazole chez les enfants après l'avoir administré à 577 enfants âgés de 1 jour à 17 ans qui ont reçu des doses variant entre 1 et 15 mg/kg/j durant des périodes variant entre 1 et 1616 jours (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

On n'a pas démontré l'efficacité du fluconazole chez les nourrissons de moins de six mois. Toutefois, on a traité sans problèmes un petit nombre de patients (29) dont l'âge variait entre 1 jour et 6 mois.

Administration aux personnes âgées

Des patients âgés de 65 ans ou plus ont bien toléré le fluconazole.

Chez un petit nombre de patients âgés ayant reçu une greffe de moelle osseuse après un traitement prophylactique par le fluconazole, on a observé une fréquence plus élevée d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables (4,3 %) comparativement à des patients plus jeunes (1,7 %).

Surinfections

On n'a pas étudié l'éventualité de l'apparition d'une résistance au fluconazole. On a toutefois signalé des cas de surinfection par des espèces du genre *Candida* autres que *C. albicans*, lesquelles sont reconnues insensibles au fluconazole (p. ex. *Candida krusei*). En pareils cas, il peut être nécessaire d'administrer un autre antifongique.

Comme dans le cas d'autres agents antimicrobiens administrés à titre prophylactique, la prudence dicte au médecin de faire un emploi judicieux de fluconazole en prophylaxie, compte tenu du risque théorique d'apparition de souches résistantes.

Interactions médicamenteuses

Des interactions médicamenteuses d'importance clinique ou potentiellement d'importance clinique ont été observées lorsque le fluconazole a été administré en concomitance avec les médicaments ou classe de médicaments suivants :

Benzodiazépines (à courte durée d'action)

L'administration de fluconazole à la suite de celle de midazolam par voie orale ou intraveineuse a entraîné une augmentation substantielle de la concentration de midazolam et de ses effets psychomoteurs. Cet effet sur le midazolam semble plus prononcé à la suite de l'administration orale que de l'administration intraveineuse de fluconazole. Si un traitement concomitant par une benzodiazépine comme le midazolam ou le triazolam est

nécessaire chez des patients traités par le fluconazole, on doit envisager de réduire la dose de benzodiazépine et exercer une surveillance adéquate de ces patients.

Cimétidine

L'absorption du fluconazole administré par voie orale ne semble pas affectée par le pH gastrique. On a d'abord administré le fluconazole à raison d'une dose orale unique de 100 mg; on l'a ensuite administré 2 heures après une dose unique de 400 mg de cimétidine chez 6 hommes volontaires en bonne santé. Après l'administration de la cimétidine, on a noté une baisse significative de l'ASC (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) et de la C_{max} du fluconazole. L'ASC du fluconazole a subi une baisse moyenne \pm l'É.T. de 13 % \pm 11 % (écart de -3,4 % à -31 %) et la C_{max} a diminué de 19 % \pm 14 % (écart de -5 % à -40 %). Toutefois, l'administration intraveineuse de 600 mg à 900 mg de cimétidine pendant une période de 4 heures (à partir d'une heure avant jusqu'à 3 heures après l'administration d'une dose orale unique de 200 mg de fluconazole) n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique du fluconazole chez 24 hommes volontaires en bonne santé.

Anticoagulants coumariniques

Comparé à l'administration de la warfarine seule, il y a eu une hausse significative du temps de Quick (surface sous la courbe du temps de Quick en fonction du temps) lors d'un essai clinique après l'administration d'une dose unique de warfarine (15 mg) /+à 13 hommes volontaires en bonne santé qui avaient reçu auparavant du fluconazole à raison d'une dose orale quotidienne de 200 mg durant 14 jours. On a noté une augmentation moyenne \pm de l'É.T. du temps de Quick (surface sous la courbe du temps de Quick en fonction du temps) de 7 % \pm 4 % (écart de -2 % à 13 %). La moyenne est calculée selon les résultats obtenus chez 12 sujets, 1 des 13 volontaires ayant vu son temps de Quick doubler.

Comme avec d'autres antifongiques azolés, des saignements (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna), conjointement avec une augmentation du temps de Quick, ont été signalés chez des patients ayant reçu du fluconazole et de la warfarine en concomitance durant la période de pharmacovigilance.

Le temps de prothrombine peut augmenter chez les patients recevant du fluconazole en concomitance avec des anticoagulants coumariniques. On recommande donc de surveiller étroitement ce paramètre chez les patients recevant ces deux médicaments.

Cyclosporine

On a déterminé l'ASC et la C_{max} de la cyclosporine avant et après l'administration quotidienne de 200 mg de fluconazole durant 14 jours chez 8 receveurs d'une greffe de rein qui étaient traités par la cyclosporine depuis au moins 6 mois et recevaient une dose stable de ce médicament depuis au moins 6 semaines. Après l'administration du fluconazole, il s'est produit une hausse significative de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min} (concentration sur une période de 24 heures) de la cyclosporine, de même qu'une baisse

significative de sa clairance rénale apparente. La hausse moyenne \pm l'É.T. de l'ASC a été de $92 \% \pm 43 \%$ (écart de 18% à 147%). La hausse de la C_{\max} a été de $60 \% \pm 48 \%$ (écart de -5% à 133%), et celle de la C_{\min} de $157 \% \pm 96 \%$ (écart de 33% à 360%). La baisse de la clairance orale apparente a été de $45 \% \pm 15 \%$ (écart de -15% à -60%). L'administration de fluconazole à raison de 100 mg par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique de la cyclosporine chez des patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse. Le fluconazole peut augmenter de façon significative les taux de cyclosporine chez les patients ayant reçu une greffe de rein, que leur fonction rénale soit altérée ou non. Il est donc recommandé de surveiller de près les concentrations de cyclosporine de même que la créatininémie chez les patients recevant du fluconazole et de la cyclosporine.

Médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QTc

L'administration du fluconazole chez les patients prenant aussi des médicaments métabolisés par le cytochrome P_{450} peut être associée à des hausses de la concentration plasmatique de ces médicaments. En l'absence de renseignements concluants à ce sujet, on doit exercer une surveillance étroite lorsqu'on administre de tels médicaments en concomitance avec le fluconazole (voir **PRÉCAUTIONS – Prolongation de l'intervalle QT**).

Astémizole : On n'a mené aucune étude déterminante sur l'interaction de l'astémizole et du fluconazole. L'administration de fluconazole peut être associée à une hausse de la concentration plasmatique de l'astémizole. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre conjointement du fluconazole et de l'astémizole, et surveiller les patients de près.

Cisapride : On a signalé des accidents cardiaques y compris des torsades de pointes chez des patients ayant reçu du fluconazole et du cisapride en concomitance. Une étude contrôlée a déterminé que l'administration concomitante de 200 mg de fluconazole une fois par jour et de 20 mg de cisapride quatre fois par jour entraîne une augmentation importante de la concentration plasmatique de cisapride ainsi qu'un allongement de l'intervalle QTc. L'administration concomitante de cisapride est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent du fluconazole (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Terfénadine : Des études sur les interactions médicamenteuses ont été menées à la suite de l'apparition de graves troubles du rythme cardiaque dus à l'allongement de l'intervalle QTc chez des patients recevant d'autres antifongiques azolés en concomitance avec de la terfénadine. Au cours d'une de ces études, six volontaires sains ont reçu 60 mg de terfénadine deux fois par jour durant 15 jours. On leur a également administré une dose quotidienne de 200 mg de fluconazole de 9^e au 15^e jour. Le fluconazole n'a pas modifié la concentration plasmatique de la terfénadine. L'ASC du métabolite acide de la terfénadine a subi une hausse de $36 \% \pm 36 \%$ (écart de 7% à 102%), du 8^e au 15^e jour avec l'administration concomitante du fluconazole. Il n'y a eu aucun changement de la repolarisation cardiaque selon les mesures de l'intervalle QTc effectuées par la méthode de Holter. Toutefois, une autre étude, au cours de laquelle on a administré des doses

quotidiennes de 400 mg et de 800 mg de fluconazole, a montré que l'administration de doses de 400 mg par jour ou plus augmente significativement la concentration plasmatique de la terfénaire administrée en concomitance. Par conséquent, l'administration conjointe de terfénaire et de doses de 400 mg ou plus de fluconazole est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Il faut surveiller de près les patients à qui on prescrit conjointement de la terfénaire et des doses multiples de fluconazole de moins de 400 mg/j.

Hydrochlorothiazide

L'administration concomitante de fluconazole à raison d'une dose orale de 100 mg et de hydrochlorothiazide à raison de 50 mg durant 10 jours à 13 volontaires en bonne santé a entraîné une hausse significative de l'ASC et de la C_{max} du fluconazole, par rapport à l'administration de fluconazole seul. Les hausses moyennes \pm l'É.T. de l'ASC et de la C_{max} du fluconazole ont été de 45 % \pm 31 % (écart de 19 % à 114%) et de 43 % \pm 31 % (écart de 19 % à 122 %), respectivement. Ces changements sont attribués à une baisse moyenne \pm l'É.T. de la clairance rénale de 30 % \pm 12 % (écart de -10 % à -50 %).

Contraceptifs oraux

À l'issue des études de pharmacodynamie, l'administration orale d'une seule dose ou de doses multiples de 50 mg de fluconazole a entraîné une hausse moyenne globale des paramètres pharmacocinétiques de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel chez des femmes en bonne santé qui prenaient un contraceptif oral. Ainsi, à la dose quotidienne de 200 mg de fluconazole, l'ASC de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel a augmenté de 40 % et de 24 %, respectivement.

Durant 2 périodes de 10 jours, 25 femmes en bonne santé ont reçu des doses quotidiennes de 200 mg de fluconazole ou d'un placebo. Un intervalle de 1 mois séparait les 2 périodes de traitement; toutes les femmes ont reçu du fluconazole durant une période donnée et un placebo durant l'autre période. L'ordre des périodes d'administration du médicament ou du placebo était aléatoire. De plus, les femmes ont reçu une dose unique d'un contraceptif oral à base de lévonorgestrel et d'éthinylœstradiol le dernier jour de chaque période, c'est-à-dire le 10^e jour. Après l'administration de 200 mg de fluconazole, la hausse moyenne de l'ASC du lévonorgestrel a été de 25 % (écart de -12 % à 82 %) par rapport au placebo, tandis que la hausse moyenne de la même variable pour l'éthinylœstradiol a été de 38 % (écart de -11 % à 101 %) par rapport au placebo. La différence entre ces augmentations et les résultats enregistrés avec le placebo s'est révélée significative sur le plan statistique.

Hypoglycémiantes oraux

Les effets du fluconazole sur la pharmacocinétique de trois sulfamides hypoglycémiantes oraux, le tolbutamide, le glipizide et le glyburide, ont été évalués dans 3 études comparatives avec placebo menées chez des volontaires en bonne santé. Tous les sujets ont reçu le sulfamide seul en dose unique, puis ils ont reçu une autre dose après l'administration de fluconazole, à raison de 100 mg par jour durant 7 jours. Dans ces trois études, 22 des 46 sujets ayant reçu du fluconazole (47,8 %) et 9 des 22 sujets ayant reçu un placebo (40,1 %) ont présenté des symptômes d'hypoglycémie.

Tolbutamide : Chez 13 hommes volontaires en bonne santé, il s'est produit une hausse significative de l'ASC et de la C_{max} du tolbutamide (dose unique de 500 mg) à la suite de l'administration du fluconazole. La hausse moyenne \pm l'É.T. de l'ASC du tolbutamide a été de 26 % \pm 9 % (écart de 12 % à 39 %) et celle de la C_{max} a été de 11 % \pm 9 % (écart de -6 % à 27 %).

Glipizide : L'ASC et la C_{max} du glipizide (dose unique de 2,5 mg) ont augmenté de façon significative après l'administration de fluconazole à 13 hommes volontaires en bonne santé. Les hausses moyennes \pm l'É.T. de l'ASC et de la C_{max} ont été de 49 % \pm 13 % (écart de 27 % à 73 %) et de 19 % \pm 23 % (écart de -11 % à 79 %), respectivement.

Glyburide : L'ASC et la C_{max} du glyburide (dose unique de 5 mg) ont augmenté de façon significative après l'administration du fluconazole à 20 hommes volontaires en santé. Les hausses moyennes \pm l'É.T. de l'ASC et de la C_{max} ont été de 44 % \pm 29 % (écart de -13 % à 115 %) et de 19 % \pm 19 % (écart de -23 % à 62 %), respectivement. On a dû administrer du glucose par voie orale à 5 sujets ayant reçu du glyburide après 7 jours d'administration de fluconazole.

Une hypoglycémie d'importance clinique peut être déclenchée par l'administration concomitante de fluconazole et d'un hypoglycémiant oral; on a signalé un cas de décès par hypoglycémie associé à l'administration concomitante de fluconazole et de glyburide. Le fluconazole diminue la biotransformation du tolbutamide, du glyburide et du glipizide et augmente les concentrations plasmatiques de ces produits. On doit donc surveiller étroitement la glycémie et modifier au besoin la dose de ces sulfamides hypoglycémians oraux ou celle d'autres agents de la même famille lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le fluconazole.

Phénytoïne

On a déterminé l'ASC de la phénytoïne après 4 jours d'administration de ce médicament (une dose orale quotidienne de 200 mg durant 3 jours, puis une dose intraveineuse unique de 250 mg), avec ou sans administration concomitante de fluconazole (une dose orale quotidienne de 200 mg durant 16 jours), chez 10 hommes volontaires en bonne santé. Il s'est produit une hausse significative moyenne de \pm l'É.T. de l'ASC de la phénytoïne de 88 % \pm 68 % (écart de 16 % à 247 %). L'élimination de la phénytoïne étant non linéaire, on ne connaît pas la valeur absolue de cette interaction.

Le fluconazole entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de la phénytoïne. Il est donc recommandé de surveiller attentivement cette dernière chez les patients recevant à la fois du fluconazole et de la phénytoïne.

Rifabutine

On a signalé des cas d'interaction entre le fluconazole et la rifabutine administrés conjointement, entraînant une augmentation de la concentration sérique de la rifabutine. On a également signalé des cas d'uvéïte chez des patients ayant reçu du fluconazole et de la rifabutine en concomitance.

On doit donc surveiller attentivement les patients qui prennent conjointement ces deux médicaments.

Rifampine

On a administré une dose quotidienne de 600 mg de rifampine à 8 hommes volontaires en bonne santé durant 15 jours, puis on leur a donné du fluconazole à raison d'une dose orale unique de 200 mg. On a alors observé une baisse significative de l'ASC du fluconazole et une hausse significative de sa clairance orale apparente. La baisse moyenne \pm l'É.T. de l'ASC du fluconazole a été de $23 \% \pm 9 \%$ (écart de -13% à -42%). Sa clairance orale apparente a augmenté de $32 \% \pm 17 \%$ (écart de 16% à 72%). La demi-vie du fluconazole a subi une baisse, passant de $33,4 \pm 4,4$ heures à $26,8 \pm 3,9$ heures.

La rifampine augmente la biotransformation du fluconazole administré conjointement. Selon la situation clinique, on doit donc envisager la possibilité d'avoir à augmenter la dose de fluconazole lorsqu'elle est administrée en concomitance avec de la rifampine.

Tacrolimus

On a signalé une interaction entre le fluconazole et le tacrolimus administrés conjointement, entraînant une augmentation de la concentration sérique du tacrolimus. On a signalé des cas de néphrotoxicité chez des patients qui avaient reçu du fluconazole et du tacrolimus en concomitance. On doit donc surveiller étroitement les patients qui reçoivent à la fois ces deux médicaments.

Théophylline

On a déterminé la pharmacocinétique de la théophylline à partir de l'administration d'une dose intraveineuse unique d'aminophylline (6 mg/kg) avant et après l'administration d'une dose orale quotidienne de 200 mg de fluconazole durant 14 jours chez 16 hommes volontaires en bonne santé. On a observé une hausse significative de l'ASC, de la C_{\max} et de la demi-vie de la théophylline, accompagnée d'une baisse de la clairance. L'ASC moyenne \pm l'É.T. a subi une hausse de $21 \% \pm 16 \%$ (écart de -5% à 48%). La hausse de la C_{\max} a été de l'ordre de $13 \% \pm 17 \%$ (écart de -13% à 40%). La clairance de la théophylline a diminué de $16 \% \pm 11 \%$ (écart de -32% à 5%). La demi-vie de la théophylline est passée de $6,6 \pm 1,7$ heure à $7,9 \pm 1,5$ heure. Chez les patients qui reçoivent de fortes doses de théophylline ainsi que chez ceux qui risquent davantage de subir des effets toxiques en prenant de la théophylline, on recommande d'exercer une surveillance étroite, afin de déceler tout signe d'effet toxique de la théophylline au cours d'un traitement concomitant par le fluconazole. En présence de signes de toxicité, il est recommandé de modifier le traitement en conséquence.

Zidovudine

Les concentrations plasmatiques de zidovudine ont été déterminées à deux occasions (avant et après l'administration d'une dose quotidienne de 200 mg de fluconazole durant 15 jours) chez 13 volontaires atteints du sida ou du parasida (ARC), recevant une dose stable de zidovudine depuis au moins 2 semaines. Après l'administration du fluconazole, l'ASC de la zidovudine a subi une hausse significative moyenne \pm l'É.T. de $20 \% \pm 32 \%$ (écart de -27% à 104%). Le rapport

entre le métabolite (GZDV) et la substance mère a connu une baisse significative, passant de $7,6 \pm 3,6$ à $5,7 \pm 2,2$ après l'administration de fluconazole. On doit donc surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables liés à la prise de zidovudine chez les patients recevant aussi du fluconazole.

Les médicaments qui n'entraînent aucune interaction pharmacocinétique notable avec le fluconazole sont les suivants :

Antiacides

L'administration de Maalox[®] (20 mL) à 14 hommes volontaires en bonne santé immédiatement avant une dose unique de 100 mg de fluconazole n'a pas eu d'effet sur l'absorption ni sur l'élimination de ce dernier.

Bien qu'aucune autre étude n'ait été menée sur les interactions avec des médicaments autres que ceux mentionnés ci-dessus, la possibilité de telles interactions existe.

Interaction entre le médicament et les résultats d'analyse

Il n'y a aucune interaction connue.

EFFETS INDÉSIRABLES

Chez l'adulte

À l'issue d'essais cliniques menés auprès de plus de 4000 patients ayant reçu du fluconazole pendant 7 jours ou plus, on a observé des effets indésirables dans 16 % des cas.

On a dû mettre fin au traitement chez 1,5 % des patients à cause des effets indésirables et chez 1,3 %, à cause d'anomalies des épreuves de laboratoire.

On a observé une plus grande fréquence d'effets indésirables chez les patients infectés par le VIH (21 %) que chez les sujets non infectés (13 %); cependant, l'expression des effets indésirables du fluconazole s'est révélée comparable. La proportion des patients ayant abandonné le traitement à cause des effets indésirables a été similaire dans les deux groupes (1,5 %).

Les effets indésirables les plus graves observés à l'issue des essais cliniques avec le fluconazole ont été les suivants :

1. les atteintes cutanées exfoliatives
2. la nécrose hépatique

Étant donné que la plupart des patients présentaient une maladie sous-jacente grave (principalement, le sida et le cancer) pour laquelle ils recevaient déjà de nombreux médicaments pouvant exercer un effet hépatotoxique ou s'associant à une atteinte cutanée exfoliative, la relation de cause à effet entre ces réactions et le fluconazole n'est pas clairement établie. Deux cas de nécrose hépatique et un cas d'atteinte cutanée exfoliative (syndrome de Stevens-Johnson) ont eu une issue fatale (voir **MISES EN GARDE**).

La liste ci-dessous regroupe les effets indésirables reliés au traitement qui se sont manifestés à une fréquence de 1 % ou plus chez les 4048 patients ayant reçu du fluconazole au cours des essais cliniques d'une durée de 7 jours ou plus :

Systèmes nerveux central et périphérique : céphalées (1,9 %)

Peau et annexes cutanées : éruption cutanée (1,8 %)

Appareil digestif : douleurs abdominales (1,7 %), diarrhée (1,5 %), nausées (3,7 %) et vomissements (1,7 %)

Les autres effets indésirables énumérés ci-dessous, qui sont regroupés en fonction de l'appareil en cause, se sont produits moins fréquemment (entre 0,2 % et < 1 %).

Peau et annexes cutanées : prurit

Appareil locomoteur : myalgie

Systèmes nerveux central et périphérique : convulsions, étourdissements, paresthésie, tremblements, vertiges

Système nerveux autonome : sécheresse buccale, augmentation de la sudation

Psychisme : insomnie, somnolence

Appareil digestif : anorexie, constipation, dyspepsie, flatulence

Foies et voies biliaires : cholestase, nécrose hépatocellulaire, ictère

Sens : dysgueusie

Hématopoïèse : anémie

Autres : fatigue, malaise, asthénie, fièvre

Réactions immunitaires : Rares cas d'anaphylaxie

De plus, les effets indésirables énumérés ci-dessous se sont produits dans des conditions où la relation de cause à effet est incertaine (p. ex., essais sans insu ou durant la période postérieure à la commercialisation).

Appareil cardiovasculaire : Prolongation de l'intervalle QT, torsades de pointes (voir **PRÉCAUTIONS – Prolongation de l'intervalle QT**).

Systèmes nerveux central et périphérique : convulsions

Peau et annexes cutanées : alopecie, atteintes cutanées exfoliatives, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (voir **MISES EN GARDE**).

Systèmes hématopoïétique et lymphatique : leucopénie, y compris la neutropénie et l'agranulocytose, thrombopénie

Organisme entier : anaphylaxie, y compris l'œdème de Quincke, l'œdème du visage, prurit et urticaire

Foie et voies biliaires : insuffisance hépatique, hépatite

Métabolisme : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie

Anomalies des épreuves de laboratoire

Fonction hépatique

On a observé une hausse d'importance clinique de la concentration des constantes biologiques suivantes : ASAT (SGOT) : 1 %, ALAT (SGPT) : 1,2 %, phosphatase alcaline : 1,2 % et bilirubinémie totale : 0,3%. La hausse de la teneur en aminotransférases du plasma n'était fonction ni de l'âge du patient ni de la voie d'administration (voies orale ou intraveineuse). Toutefois, on a observé qu'elle était supérieure chez les patients qui recevaient du fluconazole en concomitance avec un ou plusieurs des médicaments suivants : rifampine, phénytoïne, isoniazide, acide valproïque ou un hypoglycémiant oral. De plus, on a constaté des hausses cliniquement significatives plus fréquentes chez les patients 1) qui présentaient déjà une élévation de l'ASAT ou de l'ALAT supérieure à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (> 3 x l.s.n.) au moment de leur admission à l'étude (valeur initiale); 2) qui ont fait une hépatite à un moment ou l'autre au cours de l'étude et 3) chez ceux qui étaient alcooliques. Le taux global des hausses des concentrations plasmatiques des aminotransférases supérieures à 8 fois la limite supérieure de la normale se chiffrait à environ 1 % chez les patients qui ont reçu du fluconazole au cours des essais cliniques (voir le tableau II).

Tableau II

Constantes biologiques	*N ^{bre} de patients	% d'anomalies	% relié au traitement	*N ^{bre} de patients	% d'anomalies	% relié au traitement
		Valeur initiale > 3 x l.s.n.			Valeur < 3 x l.s.n.	
ASAT	53	9,4	3,8	3 007	4,2	0,8
ALAT	65	3,1	0,0	2 874	4,8	1,0
		Cas d'hépatite			Absence d'hépatite	
ASAT	160	10,6	1,9	2 900	3,9	0,8
ALAT	140	11,4	2,1	2 799	4,4	1,0
		Alcoolisme			Absence d'alcoolisme	
ASAT	42	9,5	2,4	3 018	4,2	0,9
ALAT	40	10,0	2,5	2 899	4,7	1,0
		Traitement au fluconazole par voie i.v.			Aucun traitement au fluconazole par voie i.v.	
ASAT	144	5,6	1,4	2 916	4,2	0,9
ALAT	139	5,0	0,7	2 800	4,7	1,0
		Âgés de 65 ans ou plus			Âgés de moins de 65 ans	
ASAT	277	4,3	1,1	2 783	4,3	0,9
ALAT	258	3,9	1,2	2 681	4,8	1,0

*À noter : Seuls les patients chez qui on a déterminé les constantes biologiques avant et pendant le traitement ont été inclus dans ce tableau.

Fonction rénale

On a observé une hausse d'importance clinique des constantes biologiques suivantes chez les patients : azote uréique sanguin (0,4 %) et créatininémie (0,3 %).

Hématologie

On a observé des écarts d'importance clinique par rapport aux valeurs initiales de certaines constantes sanguines qui pourraient être reliés au fluconazole chez les patients dans les proportions suivantes : hémoglobiniémie (0,5 %), numération leucocytaire (0,5 %) et numération plaquettaire (0,6 %).

Chez l'enfant

Au cours d'essais cliniques de phases II et III menés aux États-Unis et en Europe, on a traité 577 jeunes patients âgés de 1 jour à 17 ans à l'aide de fluconazole à des doses allant jusqu'à 15 mg/kg/j durant une période allant jusqu'à 1616 jours. On a observé des effets indésirables liés au traitement chez 13 % des enfants. Les vomissements (5,4 %), les douleurs abdominales (2,8%), les nausées (2,3 %) et la diarrhée (2,1 %) ont été les effets signalés le plus souvent. On a mis fin au traitement chez 2,6 % des patients en raison de réactions défavorables et chez 1 % à cause d'anomalies des épreuves de laboratoire.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes : On a signalé des cas de surdosage avec le fluconazole. Dans un cas, un homme âgé de 42 ans infecté par le virus de l'immunodéficience humaine a eu des hallucinations et un comportement paranoïde après avoir vraisemblablement absorbé 8200 mg de fluconazole. Le patient a été hospitalisé et s'est rétabli en l'espace de 48 heures.

Traitement : En cas de surdosage, un traitement symptomatique peut s'avérer suffisant (mesures de soutien et lavage gastrique, au besoin). Le fluconazole est excrété principalement dans l'urine. Une séance d'hémodialyse d'une durée de 3 heures en réduit la concentration plasmatique d'environ 50 %.

Des souris et des rats ayant reçu de fortes doses de fluconazole par voies orale ou intraveineuse ont présenté à l'agonie divers signes non spécifiques tels que de l'apathie, de l'ataxie, une hypoventilation (respiration courte), du ptosis, du larmolement, du ptyalisme, de l'incontinence urinaire et de la cyanose. La mort a parfois été précédée de convulsions cloniques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Administration par voies orale (comprimés) et intraveineuse

Après l'administration par voie orale chez l'humain, le fluconazole est bien absorbé; il est excrété principalement sous forme inchangée dans l'urine. La biodisponibilité du fluconazole après administration par voie orale est pratiquement complète (plus de 90 %) et elle ne dépend pas de la dose. Après administration orale, le médicament atteint rapidement sa concentration plasmatique maximale, habituellement 2 heures après la prise. **Étant donné que l'absorption par voie orale est rapide et presque complète, la dose quotidienne de fluconazole est la même pour les voies orale (comprimés) et intraveineuse.** La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 30 heures (de 20 à 50 heures).

On doit choisir la dose quotidienne et la voie d'administration du fluconazole en fonction du microorganisme en cause, de l'état du patient et de sa réponse au traitement. On doit poursuivre le traitement jusqu'à ce que les constantes biologiques et les signes cliniques indiquent que la mycose évolutive a disparu ou régressé. Un traitement trop court peut entraîner une récurrence de l'infection. Les sidéens atteints de méningite cryptococcique ou de candidose buccale récurrente nécessitent habituellement un traitement d'entretien pour éviter les rechutes.

Posologie recommandée chez l'adulte et chez l'enfant (voir PHARMACOLOGIE)

TRAITEMENT

Dose d'attaque

Le premier jour du traitement, l'administration d'une dose équivalant à 2 fois la dose quotidienne habituelle permet d'atteindre une concentration plasmatique près de l'état

d'équilibre dès le deuxième jour. Chez les patients atteints d'une infection aiguë, on recommande d'administrer le premier jour une dose d'attaque équivalant à 2 fois la dose quotidienne; toutefois, cette dose ne doit pas dépasser 400 mg chez l'adulte et 12 mg/kg chez l'enfant.

Tableau des équivalences posologiques (voir le tableau III)

Tableau III

Équivalences posologiques	
Enfants	Adultes
3 mg/kg	100 mg
6 mg/kg	200 mg
12 mg/kg*	400 mg

* Chez certains enfants plus âgés, la clairance peut être similaire à celle de l'adulte. On déconseille d'administrer des doses de plus de 600 mg/j.

Tableau IV

Lignes directrices recommandées en matière de traitement		
Indication	Chez l'adulte	Chez l'enfant
Candidose oropharyngée	100 mg, 1 f.p.j., durant au moins 2 semaines afin de réduire les risques de rechute.	3 mg/kg, 1 f.p.j., durant au moins 2 semaines afin de réduire les risques de rechute.
Candidose œsophagienne	De 100 à 200 mg, 1 f.p.j., durant un minimum de 3 semaines, dont 2 semaines au moins après la disparition des symptômes.	De 3 à 6 mg/kg, 1 f.p.j., durant un minimum de 3 semaines, dont 2 semaines au moins après la disparition des symptômes.
Candidose généralisée (candidémie et candidoses disséminées)	De 200 à 400 mg, 1 f.p.j., durant un minimum de 4 semaines, dont 2 semaines au moins après la disparition des symptômes.	Au cours d'un essai non comparatif, sans insu, un petit nombre de patients ont été traités à raison de 6 à 12 mg/kg/j.
Méningite cryptococcique	De 200 à 400 mg, 1 f.p.j. Même si on ne connaît pas la durée exacte du traitement de la méningite cryptococcique, on recommande un traitement initial d'au moins 10 semaines.	De 6 à 12 mg/kg, 1 f.p.j. On recommande un traitement initial qui doit se prolonger durant 10 à 12 semaines après qu'on aura obtenu un résultat négatif à la culture du liquide céphalorachidien.
Prévention des récurrences de méningite cryptococcique chez les sidéens	200 mg, 1 f.p.j.	6 mg/kg, 1 f.p.j.

Chez le nouveau-né prématuré

L'administration de fluconazole chez des nouveau-nés se limite aux études de pharmacocinétique qui ont été menées chez des prématurés (voir **PHARMACOLOGIE**). Compte tenu de la demi-vie prolongée de l'antifongique chez les prématurés (durée de la gestation de 26 à 29 semaines), on recommande d'administrer aux nouveau-nés prématurés âgés de 2 semaines ou moins la même dose (en mg/kg) que celle indiquée pour les enfants plus âgés, mais à intervalles de 72 heures. Après l'âge de 2 semaines, on peut passer à un intervalle de 24 heures.

Chez le nouveau-né

On ne dispose d'aucun renseignement sur la pharmacocinétique du fluconazole chez les nouveau-nés à terme.

Prophylaxie chez l'adulte

Pour la prévention de la candidose chez les receveurs d'une greffe de moelle osseuse, la posologie quotidienne recommandée de fluconazole est de 400 mg, une fois par jour. Dans le cas des patients chez qui on prévoit une granulopénie grave (moins de 500 granulocytes neutrophiles par mm^3), on devrait instaurer le traitement prophylactique par le fluconazole plusieurs jours avant le début prévu de la neutropénie et le poursuivre durant 7 jours après que la numération des granulocytes neutrophiles a atteint plus de 1 000 cellules par mm^3 .

Le fluconazole peut être administré par voie orale ou par perfusion intraveineuse. La perfusion intraveineuse de FLUCONAZOLE INJECTABLE doit être administrée à un débit maximal d'environ 200 mg à l'heure en perfusion continue (voir **MODE D'EMPLOI** sous la rubrique **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**).

Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Chez l'adulte

Le fluconazole est éliminé principalement par la voie rénale, sous forme inchangée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, on peut administrer une dose d'attaque variant entre 50 et 400 mg (chez l'enfant, voir ci-après). Après cette dose initiale, la dose quotidienne (d'après l'indication) doit correspondre au tableau V ci-après :

Tableau V

Clairance de la créatinine (mL/min)	Clairance de la créatinine (mL/s)	Fraction de la dose recommandée
> 50	> 0,83	100 %
21 à 50 (sans dialyse)	0,35 à 0,83 (sans dialyse)	50 %

11 à 20 (sans dialyse) Hémodialyse périodique	0,18 à 0,34 (sans dialyse) Hémodialyse périodique	25 % 100 % après chaque séance
--	--	-----------------------------------

Dans les cas où l'on ne connaît pas que la créatininémie, la formule suivante (d'après le sexe, le poids et l'âge du patient) devrait permettre d'estimer la clairance de la créatinine (voir le tableau VI).

Tableau VI

Calcul de la clairance de la créatinine	
<u>mL/min</u>	<u>mL/s</u>
Hommes : $\frac{\text{Poids (en kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatininémie (en mg/100 mL)}}$	Hommes : $\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{50 \times \text{créatininémie (}\mu\text{mol/L)}}$
Femmes : 0,85 x la formule ci-dessus	Femmes : 0,85 x la formule ci-dessus

Chez l'enfant

Même si on n'a pas étudié la pharmacocinétique du fluconazole chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale, on recommande en pareil cas de réduire la posologie de la même façon que chez l'adulte. On peut se servir de la formule ci-dessous pour estimer la clairance de la créatinine chez l'enfant :

$$K \cdot \frac{\text{longueur ou taille (en cm)}}{\text{créatininémie (en mg/100 mL)}}$$

(où la constante K est égale à 0,55 chez l'enfant âgé de plus de 1 an et à 0,45 chez le nourrisson).

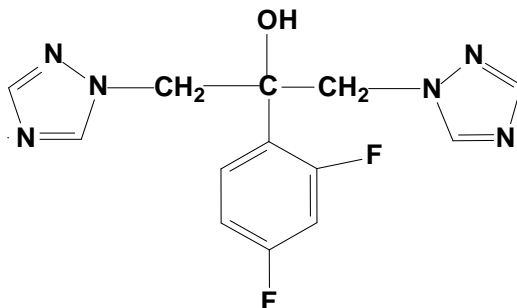
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : Fluconazole

Dénomination systématique : 2-(2,4-difluorophenyl)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₃H₁₂F₂N₆O

Poids moléculaire : 306,27

Description : Le fluconazole est une poudre cristalline blanche à blanc cassé entièrement soluble dans le méthanol, un peu moins dans l'acétone et à peine dans un mélange aqueux d'acide chlorhydrique 0,1 N et d'éthanol. Insoluble dans l'hexane, il l'est toutefois légèrement dans l'isopropanol, dans l'eau ainsi que dans une solution aqueuse de NaOH 0,1 N.

Le fluconazole est une base très faible dont le pKa est de 1,76 à 24 °C. Par conséquent, dans un milieu de pH supérieur à 3,5, il existe essentiellement sous forme non protonée. Son point de fusion est de 140,3 °C et son coefficient de partage (Log P), de 0,5.

COMPOSITION

COMPRIMÉS NOVO-FLUCONAZOLE

Ingrédient actif : Un comprimé renferme 50 mg, 100 mg ou 150 mg de fluconazole. Ingrédients non médicinaux : AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium (base d'hydroxyde d'aluminium), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrogénophosphate anhydre de calcium, polyvidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

FLUCONAZOLE INJECTABLE

Un mL de solution stérile pour perfusion intraveineuse renferme 2 mg de fluconazole, 9 mg de chlorure de sodium (isotonicité) et de l'eau pour injection *q.s.* 1 mL.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

COMPRIMÉS NOVO-FLUCONAZOLE

Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C. Conserver les boîtes de doses unitaires entre 15 °C et 25 °C, à l'abri d'une humidité excessive.

FLUCONAZOLE INJECTABLE

Conserver les fioles entre 15 °C et 30 °C. Conserver les sacs entre 5 °C et 25 °C. Ne pas congeler.

MODE D'EMPLOI

FLUCONAZOLE INJECTABLE

Fioles

Avant de l'administrer, examiner la solution afin de s'assurer qu'elle ne contient pas de particules en suspension et qu'elle n'a pas changé de couleur. Ne pas administrer la solution si elle est trouble ou si elle contient un précipité.

Considérer le contenu comme non stérile si la bague métallique a été rompue. LA FIOLE NE DOIT PAS SERVIR À LA PRÉPARATION DE DOSES MULTIPLES : jeter tout reste de solution une fois que la bague a été rompue.

Relier la fiole de solution FLUCONAZOLE INJECTABLE à un dispositif de perfusion et insérer un dispositif de prise d'air à travers le bouchon. Le débit de perfusion de la solution intraveineuse de FLUCONAZOLE INJECTABLE ne doit pas dépasser 200 mg à l'heure. Vidanger la solution intraveineuse de FLUCONAZOLE INJECTABLE qui reste dans le dispositif pour perfusion à l'aide d'une solution saline stérile normale. Étant donné que le FLUCONAZOLE INJECTABLE est présenté sous forme de solution saline, on doit tenir compte du débit de perfusion chez les patients devant restreindre leur apport sodique et hydrique.

Sacs à perfusion

Les sacs souples Cryovac pour perfusion de fluconazole injectable avec *spike port* doivent être utilisés uniquement avec du matériel pour perfusion intraveineuse stérile. La perfusion intraveineuse de fluconazole doit être administrée de manière continue, à un débit approximatif n'excédant pas 200 mg/h.

Ne pas retirer le suremballage avant l'emploi, car il sert de barrière protectrice contre l'humidité. Le sac interne maintient la stérilité du produit.

Avant de l'administrer, examiner la solution afin de s'assurer qu'elle ne contient pas de particules en suspension et qu'elle n'a pas changé de couleur. Ne pas administrer la solution si elle est trouble, si elle contient un précipité ou si la bague métallique est rompue.

CETTE FIOLE NE DOIT PAS SERVIR À LA PRÉPARATION DE DOSES MULTIPLES : jeter toute portion inutilisée.

Relier la fiole de solution FLUCONAZOLE INJECTABLE à un dispositif de perfusion. Administrer la solution à un débit maximal de 200 mg/h. Vidanger la solution intraveineuse de FLUCONAZOLE INJECTABLE qui reste dans le dispositif pour perfusion à l'aide d'une solution saline stérile normale. Étant donné que le FLUCONAZOLE INJECTABLE est présenté sous forme de solution saline, on doit tenir compte du débit de perfusion chez les patients devant restreindre leur apport sodique et hydrique.

AVERTISSEMENT : Ne pas raccorder de contenants de plastique en série, sans quoi l'aspiration d'air résiduel du premier contenant avant que l'administration du liquide du deuxième contenant ne soit terminée risque de causer une embolie gazeuse. Ne pas ajouter d'autres médicaments à la solution.

Incompatibilité

On recommande d'administrer séparément le FLUCONAZOLE INJECTABLE pour perfusion intraveineuse.

Compatibilité

Dispositifs de perfusion intraveineuse

Le fluconazole injectable pour perfusion intraveineuse est compatible (sans risque d'absorption) avec les dispositifs munis d'un cathéter d'administration (en PVC), d'un embout Luer Lock (en oxyde de phénylène modifié), d'un régulateur de débit (en latex), d'une chambre compte-gouttes (en polypropylène) et d'un perforateur (en polypropylène).

FORMES PHARMACEUTIQUES

NOVO-FLUCONAZOLE à 50 mg : Les comprimés roses, trapézoïdes, gravés « N » d'un côté et « 50 » de l'autre côté, contiennent 50 mg de fluconazole. Offerts en flacons de 50, 100, 500 et 1 000 et en boîtes de 100 doses unitaires.

NOVO-FLUCONAZOLE à 100 mg : Les comprimés roses, trapézoïdes, gravés « N » d'un côté et « 100 » de l'autre côté, contiennent 100 mg de fluconazole. Offerts en flacons de 50, 100, 500 et 1000 et en boîtes de 100 doses unitaires.

NOVO-FLUCONAZOLE à 150 mg : Les comprimés roses, ronds à bords biseautés, gravés « novo » d'un côté et « 150 » de l'autre côté, contiennent 150 mg de fluconazole. Offerts en flacons de 50, 100, 500 et 1000 et en boîtes de 100 doses unitaires.

FLUCONAZOLE INJECTABLE est offert sous forme de solution aqueuse stérile pour la perfusion directe. Un mL renferme 2 mg de fluconazole et 9 mg de chlorure de sodium. La solution est offerte en fioles de verre clair de 100 mL (emballage d'une fiole de 100 mL), ce qui correspond à 200 mg de fluconazole. Les fioles sont scellées à l'aide d'un bouchon de

caoutchouc. Offert également en sacs Cryovac pour perfusion de 100 mL (10 x 100 mL) et de 200 mL (6 x 200 mL).

MICROBIOLOGIE

Doté d'une activité fongistatique *in vitro* contre plusieurs mycètes et levures, le fluconazole est un antifongique polaire dont la structure comprend deux cycles triazole et qui possède également une activité fongistatique *in vivo* contre une large gamme de mycoses superficielles ou généralisées.

Comme dans le cas des autres antifongiques azolés, la plupart des mycètes semblent davantage sensibles au fluconazole *in vivo* qu'*in vitro*. Chez l'animal de laboratoire, le fluconazole s'est révélé actif contre toute une gamme d'infections fongiques tant par voie orale que par voie intraveineuse. L'activité du fluconazole dans le traitement des mycoses opportunistes a été démontrée à l'endroit de divers microorganismes, notamment de *Candida* (candidose généralisée et infection d'animaux immunodéprimés), *Cryptococcus neoformans* (infections intracrâniennes, entre autres), *Aspergillus* (infections générales d'animaux immunodéprimés), *Microsporium* et *Trichophyton*. Le fluconazole s'est également montré actif contre diverses mycoses endémiques provoquées chez l'animal de laboratoire, comprenant entre autres les infections à *Blastomyces dermatitidis*, les infections (intracrâniennes entre autres) à *Coccidioides immitis* et l'infection par *Histoplasma capsulatum* chez l'animal normal ou immunodéprimé.

Études *in vitro*

Étant donné que la CMI (concentration minimale inhibitrice) peut varier considérablement en fonction de la technique et du milieu de culture employés, la pertinence clinique des résultats obtenus *in vitro* avec les dérivés azolés n'est pas établie. Cependant, dans un milieu de culture bien défini, la moyenne géométrique de la CMI du fluconazole à l'égard de la plupart des espèces du genre *Candida* se situe entre 0,5 et 1,5 µg/ml. Le fluconazole semble moins efficace contre les dermatophytes et d'autres champignons mycéliens; chez l'animal de laboratoire toutefois, c'est-à-dire *in vivo*, il s'est révélé efficace contre ces microorganismes (voir le tableau VII).

Tableau VII — CMI* moyenne ($\mu\text{g}/\text{ml}$) et étendue de la CMI du fluconazole pour divers champignons pathogènes cultivés sur un milieu de culture connu.**

Microorganisme	Nombre d'isolats	CMI du fluconazole	Étendue de la CMI
<i>Candida albicans</i>	159	0,39	0,1 - 1,56
<i>Candida glabrata</i>	3	1,9	1,56 - 3,12
<i>Candida guilliermondii</i>	3	0,62	0,39 - 0,78
<i>Candida krusei</i>	10	> 25	> 25
<i>Candida parapsilosis</i>	19	1,0	0,39 - 3,1
<i>Candida pseudotropicalis</i>	6	0,19	0,04 - 0,39
<i>Candida tropicalis</i>	16	1,42	0,19 - 3,12
<i>Cryptococcus neoformans</i>	5	1,25	0,39 - 6,25
<i>Rhodotorula glutinis</i>	1	25	-
<i>Microsporum canis</i>	4	9,4	6,25 - 12,5
<i>Microsporum gypseum</i>	1	50	-
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	21	> 100	25 - > 100
<i>Trichophyton rubrum</i>	29	39	12,5 - 100
<i>Trichophyton soudanense</i>	2	100	100 - >100
<i>Trichophyton tonsurans</i>	4	42	12,5 - 100
<i>Trichophyton verrucosum</i>	3	37,5	12,5 - 50
<i>Aspergillus flavus</i>	3	> 100	> 100
<i>Aspergillus fumigatus</i>	7	> 100	> 100
<i>Aspergillus niger</i>	5	> 100	> 100
<i>Aspergillus terreus</i>	4	> 100	> 100

* Dans les cas où trois souches ou plus ont été utilisées, les valeurs présentées consistent en une moyenne géométrique des résultats.

** Milieu de culture *MEM Eagle* renfermant des sels *Earle*, une base carbonée pour levures et un tampon phosphate de pH = 7,5, avec ou sans gélose.

Études in vivo

Candidose généralisée chez des animaux sains

Au cours d'une étude menée chez des souris et des rats ayant été infectés par *Candida albicans*, les animaux non traités sont morts en l'espace de deux jours. L'administration orale de fluconazole, 1 h, 4 h et 24 h après l'infection, a donné après deux jours une DE₅₀ de 0,08 mg/kg chez la souris et de 0,22 mg/kg chez le rat. Le fluconazole s'est révélé de 20 à 100 fois plus puissant que le kétoconazole pour traiter les candidoses aiguës. La DE₅₀ du fluconazole par voie intraveineuse chez la souris a été de 0,06 mg/kg après deux jours, ce qui est comparable à celle de l'amphotéricine B (0,07 mg/kg). Après 5 jours toutefois, le fluconazole n'était plus aussi efficace que l'amphotéricine B.

Au cours d'une autre étude, où l'infection était moins aiguë, les souris non traitées sont mortes en l'espace de 7 à 25 jours. Après l'administration d'une dose orale quotidienne pendant 10 jours, la DE₅₀ évaluée 20 jours après l'infection se chiffrait à 0,6 mg/kg pour le fluconazole et s'élevait à plus de 10 mg/kg pour le kétoconazole. Après prolongation du traitement à 30 jours, 90 % des animaux qui recevaient 2 mg/kg de fluconazole étaient toujours en vie 90 jours après l'infection, tandis que parmi ceux qui avaient reçu 100 mg/kg de kétoconazole, seuls 50 % ont survécu aussi longtemps.

Candidose généralisée chez des souris immunodéprimées

Une fois devenues neutropéniques par suite de l'administration de cyclophosphamide, les souris sont environ 10 fois plus sensibles à la candidose aiguë que les animaux immunocompétents. Partant, les souris immunodéprimées non traitées meurent en l'espace de 24 heures. L'administration orale de fluconazole, 1 h, 4 h et 24 h après l'infection, a donné chez ces animaux une DE₅₀ à 2 et 5 jours de 0,39 mg/kg et 0,88 mg/kg respectivement. Dans le cas du kétoconazole, les mêmes paramètres se chiffraient à 41,0 mg/kg et à > 50 mg/kg respectivement.

Les souris qui reçoivent une dose quotidienne de dexaméthasone sont 2 fois plus sensibles aux infections subaiguës que les animaux normaux. Dans ce cas, les souris témoins meurent en l'espace de 10 jours. L'administration de fluconazole par voie orale pendant 10 jours a donné une DE₅₀ de 0,09 mg/kg, neuf jours après l'infection et de 3,5 mg/kg, quinze jours après l'infection. Dans le cas du kétoconazole, les mêmes paramètres s'élevaient à 17 mg/kg et à > 50 mg/kg respectivement. Par conséquent, le fluconazole demeure environ 50 fois plus puissant que le kétoconazole pour traiter la candidose généralisée chez les animaux immunodéprimés.

Une fois immunodéprimées par suite de l'administration de cortisone et de méchloréthamine (une moutarde azotée), les souris sont sensibles à des inoculums de *C. albicans* beaucoup plus faibles que ceux auxquels les animaux immunocompétents réagissent. Une heure après l'inoculation des animaux, on leur administre une première fois du fluconazole (à faibles doses : 0,1, 0,2, 0,4 ou 0,6 mg/kg par voie orale) ou du kétoconazole (6,2, 12,5 ou 25 mg/kg par voie orale) deux fois par jour, traitement que l'on a poursuivi pendant 2 à 9 jours en association ou non avec de l'amphotéricine B (1 mg/kg i.p.) à raison d'une dose par fois par jour pendant 7 jours, à compter de 48 heures après l'infection. Le taux de survie moyen (TSM) chez les animaux non traités a été de 5,2 jours. Les Administrés seuls par voie orale, le fluconazole et le kétoconazole ont prolongé

la survie de manière dose-dépendante, jusqu'à concurrence de 0,4 mg/kg dans le cas du premier, et à raison de 6,2 à 25 mg/kg dans le cas du second. Seulement trois des animaux ayant reçu de l'amphotéricine B sont morts au cours de l'étude d'une durée de 30 jours. L'administration concomitante de fluconazole (0,4 ou 0,6 mg/kg par voie orale) ou de kétoconazole (12,5 ou 25 mg/kg par voie orale) et d'amphotéricine B pendant 2 à 9 jours a augmenté la survie à tel point, que seulement deux animaux sur les 160 utilisés sont morts au cours de cet essai de 30 jours.

Cryptococcose chez des souris saines

L'inoculation intraveineuse de levures de *Cryptococcus neoformans* entraîne la mort des souris non traitées en l'espace de 14 jours. L'administration de 5 mg/kg de fluconazole par voie orale a augmenté considérablement (environ 20 fois) le taux de survie de ces souris comparativement à celles qui ont reçu 50 mg/kg de kétoconazole. Le taux de survie des souris ayant reçu 50 mg/kg de fluconazole était similaire à celui des souris ayant reçu 3 mg/kg d'amphotéricine B par voie intrapéritonéale. L'administration d'amphotéricine B (3 mg/kg i.p.) après inoculation intracrânienne de levures cryptococciques a entraîné un taux de survie quelque peu supérieur à celui obtenu avec le fluconazole (5 mg/kg par voie orale), cependant, le nombre de cryptocoques présents dans le cerveau, les poumons et la rate était similaire dans les deux cas. Le kétoconazole, à raison de 50 mg/kg par voie orale, s'est révélé moins efficace.

Par comparaison avec le degré de colonisation pulmonaire chez les animaux témoins, l'administration de fluconazole (10 à 50 mg/kg par voie orale) a entraîné une réduction dose-dépendante d'environ 10^2 à 10^4 cellules cryptococciques par gramme de tissu pulmonaire chez des animaux chez lesquels on avait provoqué une cryptococcose pulmonaire chronique par instillation intranasale de 2×10^5 cellules. À cet égard, l'administration de 50 mg/kg de fluconazole par voie orale s'est révélée beaucoup plus efficace que l'administration de kétoconazole (50 mg/kg par voie orale) et aussi efficace que l'administration d'amphotéricine B (1 mg/kg i.p.).

L'inoculation intracrânienne de *C. neoformans* provoque une infection lentement évolutive chez des souris immunocompétentes. On a amorcé un traitement par le fluconazole seul (1,25, 2,5, 5 ou 10 mg/kg par voie orale), à raison d'une dose le jour de l'infection et de deux doses par jour pendant neuf jours, ou en association avec de l'amphotéricine B (0,125, 0,175, 0,25, 0,5 ou 1 mg/kg i.p.), une fois par jour dès le jour de l'inoculation. L'efficacité a été évaluée d'après le nombre de cellules vivantes de *C. neoformans* par gramme de tissu cérébral 24 heures après la fin du traitement. Par comparaison avec ce qui a été observé chez les animaux témoins, le fluconazole (doses de 1,25 à 10 mg/kg) et l'amphotéricine B (doses de 0,175 à 1 mg/kg) administrés seuls ont tous deux entraîné une baisse dose-dépendante du nombre de cellules vivantes de *C. neoformans* dans le cerveau. Seuls ou en association, ces médicaments n'ont pas permis d'éliminer complètement les cryptocoques du cerveau et on n'a observé aucun signe d'interaction positive ou négative entre les deux médicaments.

Aspergillose disséminée chez des souris saines

Dès une heure après l'inoculation de souris, on leur a administré du fluconazole (50 mg/kg par voie orale, deux fois par jour) ou du kétoconazole (50 mg/kg par voie orale, deux fois par jour)

seuls ou en association avec de l'amphotéricine B (2 mg/kg par voie intrapéritonéale), une fois par jour. Par comparaison avec les animaux ayant reçu un dérivé azolé et les témoins non traités, les animaux ayant reçu de l'amphotéricine B ont survécu plus longtemps. Le fluconazole seul a également permis de prolonger la survie, si on la compare à celle des animaux traités par le kétoconazole seul et à celle des témoins non traités. La survie des animaux ayant reçu du fluconazole administré pendant neuf jours et/ou du kétoconazole administré pendant deux ou neuf jours (tous deux à raison de 50 mg/kg par voie orale) en association avec l'amphotéricine B était inférieure à celle des animaux n'ayant reçu que de l'amphotéricine B.

Aspergillose généralisée chez des souris immunodéprimées

Gravement immunodéprimées après l'administration de cortisone et de méchloréthamine, des souris ont été infectées par *Aspergillus fumigatus* et sont décédées en l'espace de six jours. L'administration de 50 mg/kg de fluconazole ou de kétoconazole par voie orale deux fois par jour pendant 2 à 9 jours n'a pas augmenté leur taux de survie par rapport celui des animaux témoins. Amorcée deux jours après l'inoculation, l'administration d'amphotéricine B (1 mg/kg par voie intrapéritonéale) pendant 7 jours a considérablement augmenté le taux de survie par rapport à celui des animaux témoins et des animaux traités par l'un ou l'autre des antifongiques azolés. Le taux de survie des animaux ayant reçu un des deux dérivés azolés en association avec l'amphotéricine B s'est révélé inférieur à celui des animaux traités à l'amphotéricine B seule.

Apparition d'une résistance et résistance croisée au fluconazole

L'apparition possible d'une résistance au fluconazole et les effets à long terme de cet antifongique sur la flore normale n'ont pas encore fait l'objet d'études systématiques.

Un effet fongistatique significatif du fluconazole a été observé à l'endroit de souches de *Candida albicans* résistantes au kétoconazole chez des lapins neutropéniques, mais il a fallu administrer des doses de l'ordre de 80 mg/kg. Dans une autre étude cependant, une souche de *Candida albicans* isolée chez un patient souffrant d'une récurrence de candidose cutanéomuqueuse chronique au cours d'un traitement par le kétoconazole s'est révélée résistante à tous les antifongiques azolés non seulement *in vitro*, mais également *in vivo* chez des animaux de laboratoire.

Une forte résistance aux dérivés azolés semble entraîner une résistance croisée *in vivo* contre tous les dérivés imidazolés ou triazolés.

À l'heure actuelle cependant, la portée clinique de ces données n'a pas encore été établie avec précision.

PHARMACOLOGIE

Le fluconazole est un antifongique polaire comprenant deux cycles triazole. Des études ont montré que le fluconazole présente une spécificité envers les réactions dépendantes du cytochrome P₄₅₀ fongique, son effet étant beaucoup moindre sur celles qui dépendent du cytochrome P₄₅₀ mammalien, dont la biosynthèse des stéroïdes et la biotransformation des médicaments. Plusieurs des avantages cliniques du fluconazole résultent de ses propriétés

pharmacocinétiques uniques.

ÊTRE HUMAIN ADULTE

Absorption

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole sont les mêmes peu importe que le médicament soit administré par voie orale ou intraveineuse, et le pH gastrique ne semble pas les modifier non plus. Chez des volontaires sains, la biodisponibilité du fluconazole administré par voie orale équivaut à 90 % de celle qui suit l'administration intraveineuse. Presque la totalité de la dose administrée atteint la circulation sanguine, aussi il ne semble pas que le médicament subisse un métabolisme de premier passage. De plus, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie lors d'une substitution de la voie intraveineuse à la voie orale ou vice versa.

Chez des volontaires sains à jeun, le médicament administré par voie orale atteint rapidement sa concentration plasmatique maximale (C_{max}), en général, 1 à 2 heures après la prise; la demi-vie d'élimination plasmatique terminale du fluconazole est d'environ 30 heures (entre 20 et 50 heures) après l'administration orale. C'est en raison de cette longue demi-vie d'élimination plasmatique que l'on peut administrer le fluconazole en une seule dose par jour pour traiter les infections fongiques.

Chez des volontaires sains à jeun, l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de fluconazole entraîne une C_{max} moyenne de 6,72 $\mu\text{g/ml}$ (4,12 à 8,08 $\mu\text{g/ml}$) et, après administration de doses orales uniques de 50 à 400 mg, la concentration plasmatique du fluconazole et l'ASC (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) sont proportionnelles à la dose.

D'après la C_{max} et l'ASC, la biodisponibilité du fluconazole n'est pas affectée par la prise d'aliments après administration orale d'une seule capsule de 50 mg chez des volontaires sains, mais le t_{max} double.

Administré à raison de 50 à 400 mg une fois par jour par voie orale, le fluconazole atteint l'état d'équilibre 5 à 10 jours après le début du traitement. La concentration plasmatique peut cependant atteindre l'état d'équilibre dès le deuxième jour si le premier, on administre une dose d'attaque 2 fois plus élevée que la dose quotidienne habituelle.

Pharmacocinétique chez l'enfant

Le tableau VIII ci-dessous présente les paramètres pharmacocinétiques mesurés chez l'enfant (moyenne et CV [%]).

Tableau VIII — Paramètres pharmacocinétique du fluconazole chez l'enfant.

Âge	Dose (mg/kg)	Clairance (ml/min/kg)	Demi-vie (h)	C _{max} (µg/ml)	VD _{éq} (l/kg)
9 mois - 13 ans	Unique 2 mg/kg p.o.	0,40 (38 %) n = 14	25,0	2,9 (22 %) n = 16	—
9 mois - 13 ans	Unique	0,51 (60 %) n = 15	19,5	9,8 (20 %) n = 15	—
5 - 15 ans	8 mg/kg p.o.	0,49 (40 %) n = 4	17,4	5,5 (25 %) n = 5	0,722 (36 %) n = 4
5 - 15 ans	Multiple 2 mg/kg i.v.	0,59 (64 %) n = 5	15,2	11,4 (44 %) n = 6	0,729 (33 %) n = 5
5 - 15 ans	Multiple 4 mg/kg i.v.	0,66 (31 %) n = 7	17,6	14,1 (22 %) n = 8	1,069 (37 %) n = 7

Selon ces études, l'âge n'a pas d'incidence sur la clairance ajustée en fonction du poids. Chez l'adulte, la clairance corporelle moyenne a été évaluée à 0,23 ml/min/kg (17 %).

Chez les prématurés (âge gestationnel de 26 à 29 semaines), la clairance moyenne (%CV) se chiffrait à 0,180 ml/min/kg (35 %, n = 7) moins de 36 heures après la naissance; elle a ensuite augmenté graduellement jusqu'à 0,218 ml/min/kg en moyenne (31 %, n = 9) 6 jours plus tard, avant d'atteindre en moyenne 0,333 ml/min/kg (56 %, n = 4) au bout de 12 jours. De même, de 73,6 heures au départ, la demi-vie a diminué progressivement pour atteindre 53,2 heures en moyenne au bout de 6 jours, puis 46,6 heures après 12 jours.

Le tableau IX ci-dessous indique les doses généralement équivalentes entre l'enfant et l'adulte.

Tableau IX — Équivalences posologiques du fluconazole.

Enfants (mg/kg)	Adultes (mg)
3	100
6	200
12	400

* Chez certains enfants plus âgés, la clairance peut être similaire à celle de l'adulte. L'administration de doses supérieures à 600 mg/j n'est pas recommandée.

Distribution

Le volume de distribution apparent du fluconazole se rapproche de celui de l'eau corporelle totale. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (11 % à 12 %) et ne varie pas à l'intérieur de la gamme des concentrations qui ont été évaluées (0,1 mg/l à 10 mg/l). À pareil degré, ce taux n'a pas d'importance sur le plan clinique. Après administration orale d'une ou de plusieurs doses pendant une période allant jusqu'à 14 jours, le fluconazole aura pénétré dans tous les tissus et les liquides de l'organisme (voir le tableau X.) Chez des volontaires sains, la concentration salivaire du fluconazole s'est révélée égale ou légèrement supérieure à la

concentration plasmatique, peu importent la dose, la voie d'administration et la durée du traitement. Chez des patients souffrant de bronchiectasie, la concentration du fluconazole dans les expectorations, mesurée 4 et 24 heures après l'administration d'une dose orale unique de 150 mg, était égale à la concentration plasmatique. Chez les patients atteints de méningite fongique, la concentration du fluconazole dans le liquide céphalorachidien équivaut à environ 80 % de la concentration plasmatique. D'après la concentration du fluconazole dans le sang entier, on peut conclure que le médicament pénètre facilement dans les érythrocytes, où sa concentration demeure équivalente à la concentration plasmatique.

Tableau X

Tissu ou liquide biologique	Rapport de la concentration du fluconazole dans les tissus (ou certains liquides biologiques) à la concentration plasmatique*
Liquide céphalorachidien ⁺	0,5 – 0,9
Salive	1
Expectorations	1
Liquide des phlyctènes	1
Urine	10
Peau saine	10
Ongles	1
Peau des phlyctènes	2

* Par rapport aux teneurs plasmatiques concomitantes chez des sujets dont la fonction rénale est normale.

+ L'inflammation méningée n'altère pas l'absorption.

Métabolisme et excrétion

Le fluconazole est excrété principalement par les reins, et environ 80 % de la dose administrée se retrouve telle quelle dans l'urine. Après administration de fluconazole radiomarqué, plus de 90 % de la radioactivité est excrétée dans l'urine. Environ 11 % de la radioactivité urinaire provient des métabolites. Quelque 2 % de la radioactivité totale est excrétée dans les fèces.

Le vieillissement ne semble pas avoir d'incidence sur la pharmacocinétique du fluconazole, mais toute baisse de la fonction rénale la modifie grandement. Il existe une relation inversement proportionnelle entre la demi-vie d'élimination du fluconazole et la clairance de la créatinine. Il peut donc être nécessaire de réduire la dose de fluconazole chez les insuffisants rénaux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une séance d'hémodialyse de 3 heures réduit la concentration plasmatique du fluconazole d'environ 50 %.

Pharmacodynamie

On a évalué les effets du fluconazole sur le métabolisme des glucides, des lipides et des hormones surrénaliennes et sexuelles. Chez les volontaires sains, l'administration de fluconazole (à des doses allant de 200 à 400 mg, une fois par jour, pendant 14 jours au maximum) a perturbé quelque peu et de manière erratique les concentrations de testostérone et des corticostéroïdes endogènes, ainsi que la réponse du cortisol à une stimulation par l'ACTH. Du reste, le fluconazole ne semble avoir aucun effet d'importance clinique sur le métabolisme des glucides ou des lipides chez l'homme.

Pharmacodynamie chez l'animal

Le tableau XI présente une comparaison des principaux paramètres pharmacocinétiques du fluconazole chez la souris, le rat, le chien et l'homme.

Tableau XI — Comparaison entre les paramètres pharmacocinétiques observés chez certains animaux et ceux observés chez l'homme.

Paramètre	Souris	Rat	Chien	Homme
Demi-vie d'élimination (h)	5,0 (2,6)	4,0	15 (13)	20 – 50
Clairance plasmatique (ml/min/kg)	2,0 (6,2)	2,2	0,62 (0,65)	– (0,28)
Clairance rénale (ml/min/kg)	1,4 (5,0)	1,8	0,30 (0,46)	0,27 (0,26)
Excrétion urinaire (% de médicament excrété tel quel)	70 (68)	82	63 (72)	80 (75)
Radioactivité urinaire totale (% de la dose)	79 (78)	—	72 (80)	91

Les nombres entre parenthèses correspondent à l'administration intraveineuse, les autres, à l'administration orale.

Chez toutes les espèces animales et chez l'homme : (1) les C_{max} sont semblables une fois normalisées en fonction de la masse corporelle; (2) le volume de distribution est d'environ 0,8 l/kg; (3) le taux de liaison aux protéines plasmatiques se situe entre 11 % et 12 %; (4) la biodisponibilité est supérieure à 80 %.

La décroissance de la concentration plasmatique du fluconazole est généralement monophasique et suit une cinétique d'ordre premier. D'environ 2 à 5 heures chez la souris, sa demi-vie va jusqu'à 30 heures chez l'être humain (intervalle de 20 à 50 heures). Cette plus longue demi-vie d'élimination chez l'homme s'explique par le fait que par rapport au taux de filtration glomérulaire normal (1,8 ml/min/kg), la clairance plasmatique du fluconazole est plutôt faible (0,28 ml/min/kg).

Pharmacologie générale

Les propriétés pharmacologiques générales du fluconazole ont fait l'objet de diverses études *in vitro* et *in vivo*. Ce composé a été bien toléré par des rats après une administration rapide de 2,5 et 5 mg/kg par voies orale ou intraveineuse. Le comportement normal des animaux n'a pas été tellement modifié et aucun signe d'altération des diverses fonctions physiologiques n'a été observé, si ce n'est une légère apathie chez certains animaux après l'administration d'une dose de 5 mg/kg par voie intraveineuse, et une baisse de la consommation de nourriture le premier jour après l'administration de la dose de 5 mg/kg par voies orale ou intraveineuse.

Chez la souris, le test du *rotarod* — épreuve destinée à déceler un effet sédatif ou myorelaxant —

a révélé qu'à raison de 5 mg/kg par voie orale, le fluconazole n'a pas d'effet de ce genre une heure après l'administration, mais qu'après 3 heures, il entraîne une légère baisse de la capacité d'effort. Le fluconazole n'a pas affecté non plus la durée du sommeil provoqué par l'alcool chez les souris, mais il a prolongé considérablement la durée du sommeil provoqué par le pentobarbital. En concentrations allant jusqu'à 100 µM, le fluconazole n'a produit aucune stimulation directe des muscles intestinaux ni effet antimuscarinique ou antihistaminique sur l'iléon isolé du cochon d'Inde.

L'administration intraveineuse de doses de fluconazole allant jusqu'à 5 mg/kg a été bien tolérée chez le chat anesthésié. Le médicament a entraîné des modifications cardiovasculaires modérées et transitoires, mais ces perturbations sont retournées à la normale moins de 10 minutes après l'administration. Chez le chat, le fluconazole n'a exercé aucun effet sympathomimétique, cholinergique ou ganglioplégique. De légères modifications de la réponse cardiovasculaire à la norépinéphrine, à l'isoprotérénol, à l'histamine et à l'acétylcholine ont été observées, mais celles-ci n'étaient ni assez prononcées ni assez constantes pour témoigner d'un effet direct du fluconazole sur les récepteurs de ces médicaments. En outre, le fluconazole n'a eu aucun effet antagoniste sur les récepteurs de la sérotonine. La fonction somatique est demeurée essentiellement la même et la respiration n'a pas changé.

L'administration d'une dose de 5 mg/kg de fluconazole par voie orale n'a pas modifié de façon importante le taux de sécrétion basal d'acide gastrique ni la motilité du tube digestif chez le rat. Le médicament n'a pas eu d'effet important sur la fonction rénale évaluée d'après le taux d'excrétion de liquide et d'électrolytes dans le modèle de la rate gavée de solution saline.

TOXICOLOGIE

a) Toxicité aiguë

Chez l'animal adulte

Le fluconazole s'est révélé très peu toxique après administration par voie orale d'une dose unique à des rats et à des souris mâles et femelles, et aucun décès n'a été constaté parmi les deux espèces aux doses inférieures à 1000 mg/kg. Les premiers signes cliniques observés ont été un manque de coordination et une baisse de l'activité et de la fréquence respiratoire à des doses supérieures à 500 mg/kg chez la souris; à la dose de 500 mg/kg chez le rat, le seul effet observé a été une baisse de l'activité. À plus fortes doses, on a noté de l'ataxie, de la prostration, de l'exophtalmie, un ptosis, du larmolement, de la sialorrhée, de l'incontinence urinaire, la perte du réflexe de redressement et de la cyanose. Certains signes se sont manifestés 10 minutes à peine après l'administration, mais la plupart se sont atténués dès le deuxième jour. Aux doses supérieures à 1000 mg/kg, la mort est survenue moins de 5 heures après la dose, mais dans certains cas, les animaux ont survécu pendant 3 jours. Certains animaux ont subi des convulsions cloniques avant le trépas. L'administration d'une dose intraveineuse unique de fluconazole s'est également révélée peu toxique. Ainsi, aucun décès n'est survenu chez les souris mâles ou femelles ayant reçu une dose de 200 mg/kg, chez les rats ayant reçu une dose de 165 mg/kg ni chez les chiens à la dose de 100 mg/kg. Les signes cliniques d'une durée de 5 à 7 heures comprenaient de l'ataxie, de l'exophtalmie et une baisse de l'activité et de la respiration. Les chiens ayant reçu une dose

unique de 100 mg/kg par voie intraveineuse n'ont présenté que des signes cliniques transitoires (ataxie, réduction des mouvements spontanés et de la respiration).

Chez l'animal nouveau-né

Des doses orales uniques de 500 ou 1000 mg/kg de fluconazole ou une dose de 200 mg/kg par voie intrapéritonéale ont été administrées à des rats mâles et femelles âgés de 5 jours. Les 4/5 des rats mâles et femelles ayant reçu la dose de 1000 mg/kg sont décédés en l'espace de 1 à 3 jours. Les signes de toxicité observés chez les animaux ayant reçu une dose orale supérieure à 500 mg/kg comprenaient une baisse de l'activité et de la fréquence respiratoire, de l'hypothermie et une diminution du réflexe de succion. Lors de l'autopsie de ces animaux, on a constaté une congestion hépatique et(ou) pulmonaire.

Une dose orale unique de 300 mg/kg ou intraveineuse de 100 mg/kg de fluconazole a été administrée à des beagles mâles et à des beagles femelles âgés de 20 ou 21 jours. Chez les chiens ayant reçu la dose orale, on a observé une baisse de l'activité ainsi qu'une ataxie dans les 20 minutes suivant l'administration. Six heures après l'administration, on a décelé une légère hausse de l'azote uréique du sang et de la triglycémie. L'état des chiens est retourné à la normale 24 heures après l'administration. Immédiatement après avoir reçu une dose de 100 mg/kg par voie intraveineuse, les chiens sont devenus apathiques et ataxiques, et leur degré d'activité a diminué. Ces signes ont toutefois disparu en l'espace d'environ 1 heure. On a observé une légère diminution des paramètres érythrocytaires durant les deux premiers jours, de même qu'une légère augmentation de la triglycémie 6 heures après l'administration.

b) Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Chez l'animal adulte

Des études ont été menées pendant des périodes de 1, 3, 6 et 12 mois chez la souris, le rat et le chien, afin de déterminer la toxicité subaiguë et chronique du fluconazole administré par voies orale et intraveineuse. Les doses utilisées dans les études de 1 mois chez les souris et les chiens (2,5 à 30 mg/kg) ont fait apparaître un effet toxique sur les organes cibles, mais n'ont pas affecté le taux de survie. Ces mêmes doses ont donc été utilisées au cours des études d'une durée de 6 mois, mais on les a légèrement réduites pour celles de 12 mois.

Comme en témoignent, dans les études de 3 et 6 mois, la hausse des aminotransférases sériques, l'augmentation du poids relatif du foie et l'apparition de vacuoles et de dépôts lipidiques dans cet organe, le foie est la principale cible des effets toxiques du fluconazole chez les trois espèces. Ces observations ont été plus fréquentes chez les mâles que chez les femelles. Les résultats des études de 12 mois effectuées chez le rat et le chien ont confirmé ceux des études de 6 mois. Les transformations hépatiques chez les trois espèces n'ont jamais été très marquées. En outre, chez les souris et les rats ayant été traités pendant 6 et 12 mois respectivement, les altérations ont complètement disparu en l'espace de trois mois après l'arrêt du médicament. Chez les 3 espèces, l'administration de doses élevées a augmenté la concentration du cytochrome P₄₅₀ et a entraîné une prolifération du réticulum endoplasmique lisse. L'augmentation du poids du foie semble être en partie le résultat d'une induction enzymatique et d'une hypertrophie d'adaptation.

On a également mené des études d'une durée de 2 semaines et de 6 mois au cours desquelles le médicament a été administré par voie parentérale à des souris, des rats et des chiens. À l'issue des études chez les souris et les rats, on a constaté des transformations hépatiques bénignes, semblables à celles observées dans les études sur le médicament administré par voie orale. Chez le rat, toutes les modifications ont régressé en moins de 2 mois après l'arrêt du traitement.

Chez l'animal nouveau-né

Des doses orales de 10, 30 et 90 mg/kg/j de fluconazole ont été administrées à des rats durant 18 jours, à partir du 4^e et jusqu'au 21^e jour après la naissance. Une diminution du gain pondéral a été observée chez les rats ayant reçu 30 ou 90 mg/kg et, chez les rats ayant reçu 90 mg/kg, le poids relatif du foie a légèrement augmenté et une vacuolisation des hépatocytes centrolobulaires a été observée à l'examen microscopique. Les vacuoles renfermaient des dépôts lipidiques.

Durant 4 semaines, des doses quotidiennes orales ou intrapéritonéales de fluconazole ont été administrées à des rats du 5^e au 32^e jour après la naissance. Les doses orales étaient de 20, 50 et 100 mg/kg/j et les doses intrapéritonéales, de 10 et 30 mg/kg/j. Une augmentation du poids absolu et du poids relatif du foie a été observée chez les rats femelles ayant reçu des doses orales de 50 mg/kg/j, de même que chez les rats des deux sexes ayant reçu 100 mg/kg/j.

À l'examen microscopique, on a décelé une hypertrophie hépatocellulaire chez quelques rats du groupe ayant reçu 50 mg/kg/j et chez tous les rats ayant reçu 100 mg/kg/j. Chez quelques-uns des rats du groupe à 100 mg/kg/j, cette hypertrophie s'accompagnait d'une vacuolisation lipidique des hépatocytes centrolobulaires. Rien de particulier n'a été décelé chez les animaux ayant reçu des doses intrapéritonéales de 10 ou de 30 mg/kg/j.

Des doses intrapéritonéales de fluconazole de 2,5, 5 ou 25 mg/kg/j ont été administrées à des rats durant 12 mois. Certains effets associés au traitement ont été observés chez les animaux ayant reçu la dose de 25 mg/kg/j, entre autres, chez les mâles : une légère diminution du gain pondéral, une baisse de la cholestérolémie totale et une hausse du poids relatif du foie; chez les animaux des deux sexes : une baisse de la triglycéridémie. Aucun signe macroscopique d'altération liée au fluconazole n'a été observé à l'autopsie. On n'a pas effectué d'examen histologique.

Aucun signe d'effets défavorables du traitement n'a été observé à l'issue d'une étude de 4 semaines au cours de laquelle des doses orales de 2,5, 7,5 et 30 mg/kg/j de fluconazole ont été administrées à des beagles âgés de 21 ou de 22 jours.

Les observations recueillies chez les animaux nouveau-nés étudiés n'ont rien révélé de nouveau et cadraient avec celles effectuées précédemment chez des animaux adultes.

c) **Cardiotoxicité**

L'administration de fluconazole (30 mg/kg pendant 14 jours; concentration plasmatique moyenne : 39,9 à 71,9 µg/ml) à des chiens reliés en permanence à des instruments d'enregistrement des paramètres cardiovasculaires n'a eu aucun effet sur la contractilité cardiaque. Cependant, on a observé une hausse de la tension artérielle, des pressions systolique et télodiastolique du ventricule gauche ainsi qu'un allongement de l'intervalle QTc par rapport aux

animaux n'ayant reçu que l'excipient. Ces effets étaient proportionnels aux concentrations plasmatiques du médicament.

d) **Pouvoir carcinogène**

Une étude d'une durée de 24 mois a été effectuée chez des souris, lesquelles ont reçu des doses de 2,5, 5 et 10 mg/kg. La dose maximale a été déterminée en fonction des transformations hépatiques observées au cours de l'étude sur la toxicité d'une durée de 6 mois. Une infiltration graisseuse hépatique bénigne a été observée à toutes les doses. Quelques cas d'hypertrophie centrolobulaire ont également été observés chez les mâles à la suite de l'administration de doses de 5 et 10 mg/kg. Les seules tumeurs décelées ont été de celles qui se produisent de façon spontanée dans la lignée de souris ayant servi à l'étude et leur fréquence n'était pas reliée au traitement.

Une étude d'une durée de 24 mois a également été menée chez des rats qui ont reçu des doses de 2,5, 5 et 10 mg/kg. Encore une fois, le foie a été la cible des effets du médicament et on a observé une infiltration graisseuse centrolobulaire chez les mâles à toutes les doses. On a également noté une hausse légère, mais statistiquement significative, de la fréquence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles, hausse qui allait de pair avec la dose de fluconazole administrée. Aucun carcinome hépatocellulaire n'a été observé dans l'ensemble des animaux à l'étude. En outre, la fréquence des adénomes hépatocellulaires a également été plus élevée chez ces rats que chez les témoins historiques élevés sur place. On a également observé une diminution statistiquement significative de la fréquence des fibroadénomes mammaires chez les femelles et des médullosurrénales bénins chez les mâles.

On sait que l'administration de fortes doses de fluconazole chez les rongeurs perturbe l'équilibre biochimique des hormones sexuelles mâles et femelles. Des études de longue durée ont démontré que le fluconazole réduit les concentrations de plusieurs stéroïdes, y compris la sécrétion ovarienne de 17- β -œstradiol chez les rates et qu'il entraîne une hausse du poids du placenta et une baisse du poids de l'utérus chez les femelles, de même qu'une augmentation du poids des testicules chez les mâles. La modification de l'expression clinique des tumeurs observée dans cette étude à long terme est une conséquence normale d'un tel déséquilibre hormonal.

e) **Pouvoir mutagène**

Quatre souches différentes de *Salmonella* ont été utilisées pour effectuer l'épreuve d'Ames, avec ou sans activation métabolique. Le taux de mutation ponctuelle dans le lymphome de souris (L5178Y) a été évalué avec et sans activation métabolique. On a également effectué une recherche d'éléments mutagènes dans l'urine de souris ayant reçu du fluconazole par voie orale. Des essais cytogéniques *in vivo* sur des cellules de moelle osseuse de souris ont été effectués après administration d'une dose unique allant jusqu'à 600 mg/kg et après administration d'une dose subaiguë de 80 mg/kg pendant 5 jours. Les études *in vitro* effectuées avec des lymphocytes humains ont porté sur des concentrations médicamenteuses allant jusqu'à 1000 $\mu\text{g/ml}$. Le fluconazole n'a présenté de pouvoir mutagène dans aucune de ces épreuves.

f) **Reproduction et tératologie**

Fécondité générale chez le rat (volets II et III)

Du fluconazole a été administré à des rats mâles pendant 80 jours avant et pendant l'accouplement, tandis que les rates ont été traitées pendant 14 jours avant l'accouplement, au cours de celui-ci ainsi que tout au long de la gestation et de la période de lactation. Les animaux des deux sexes ont reçu des doses orales de fluconazole de 5, 10 ou 20 mg/kg. Le traitement n'a eu aucun effet sur la fécondité des mâles ou des femelles, ni sur la période de travail de ces dernières. Il n'a pas non plus nui au développement des rejetons et n'a pas perturbé leur comportement, ni altéré leur fécondité. Les fœtus prélevés chez les femelles ayant été sacrifiées le 20^e jour de la gestation présentaient un retard de croissance (hausse de la fréquence de côtes surnuméraires à toutes les doses et d'urétéro-hydroses à la dose de 20 mg/kg). Bien que la durée de la gestation des femelles qui ont mis bas soit demeurée dans les limites de la normale, d'après les témoins historiques élevés sur place, une tendance à la prolongation de la gestation a été observée dans le groupe ayant reçu la dose maximale. On n'a observé aucun effet sur le développement, le comportement ou la fécondité des rejetons.

Tératologie chez le rat (volet II)

Les résultats des études tératologiques menées dans 4 laboratoires différents se sont révélés d'une constance remarquable.

Dans une étude, des femelles ont reçu des doses orales de fluconazole de 5, 10 ou 20 mg/kg du 6^e au 15^e jour de la gestation. Aucun signe de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été observé, peu importe la dose administrée.

Dans une deuxième étude, les femelles ont reçu des doses orales de 5, 25 ou 125 mg/kg du 7^e au 17^e jour de la gestation. On a observé une hausse du poids du placenta chez celles qui avaient reçu 25 et 125 mg/kg, de même que trois cas d'adactylie (une malformation rare chez cette lignée de souris), à la dose maximale. On a également observé une augmentation de la fréquence de certaines variations anatomiques fœtales, à savoir une dilatation du bassin rénal et une courbure de l'uretère chez les descendants des rates ayant reçu la dose maximale, ainsi qu'une hausse de la fréquence de côtes surnuméraires chez les descendants des rates ayant reçu les doses moyenne et maximale.

Dans une troisième étude, on a administré aux femelles des doses orales de fluconazole de 25, 50, 100 ou 250 mg/kg du 6^e au 15^e jour de la gestation. On a observé une hausse du poids du placenta aux doses de ≥ 50 mg/kg. Aux doses de 100 et 250 mg/kg, on a observé une hausse de la mortalité des embryons ainsi que diverses anomalies fœtales, telles qu'une réduction ou un retard de l'ossification des sternèbres, des anomalies posturales causées par une sinuosité des côtes et une ossification anormale des os du crâne. Une hausse de la fréquence de côtes surnuméraires a été observée chez les descendants de chacun des groupes posologiques.

Dans une autre étude, on a administré du fluconazole par voie orale du 5^e au 15^e jour de la gestation, les doses étant cette fois de 80, 160 et 320 mg/kg. L'excipient utilisé (le polyéthylène-glycol, PEG-400), différent de celui employé dans les études précédentes sur le fluconazole, a eu des effets chez les femelles gravides (diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture) dans tous les groupes posologiques, ainsi qu'un effet supplémentaire relié au

médicament, chez celles ayant reçu la dose la plus élevée. Le fluconazole a entraîné une augmentation du nombre de morts fœtales et des foyers de résorption à toutes les doses, ainsi qu'une baisse du poids des rats à la naissance. À la dose de 320 mg/kg, l'effet toxique chez la mère s'est manifesté par une diminution de la consommation de nourriture et du gain pondéral. La présence de malformations viscérales et squelettiques multiples, observées chez les descendants des femelles de tous les groupes posologiques, témoigne d'un effet tératogène à ces doses. Les principales malformations, dont la fréquence a augmenté après l'administration du fluconazole, consistaient en des cas de macroglossie, de brachygnathie et de fente palatine. Les cas de brachygnathie et de fente palatine ont augmenté après l'administration des doses de 160 et 320 mg/kg, alors que la hausse de la fréquence des macroglossies s'est manifestée à partir de la dose de 80 mg/kg. D'autres malformations moins fréquentes ont été observées à la dose de 320 mg/kg au niveau des paupières (ablépharie) et des oreilles (bifidité auriculaire). Signe de perturbation de la croissance fœtale, une très forte fréquence d'apparition d'une 14^e côte rudimentaire a été observée chez les descendants de tous les groupes posologiques.

Tératologie chez le lapin (volet II)

Le seul effet causé par le traitement à avoir été observé après l'administration de doses orales de fluconazole de 5, 10 et 20 mg/kg à des lapines gravides entre les 6^e et 18^e jours de la gestation consiste en une altération du gain pondéral maternel aux doses moyenne et élevée. Aucun signe de fœtotoxicité ni d'effets tératogènes n'a été observé. Les doses de 25 et 75 mg/kg ont entraîné une diminution du gain pondéral maternel, et la dose de 75 mg/kg, une hausse du poids du placenta. La dose maximale s'est révélée toxique pour les lapines gravides, dont 6 sur 8 n'ont pas pu mener leur gestation à terme. Les doses de 5 et 25 mg/kg n'ont eu aucun effet sur les fœtus; quant à ce qui a trait à la dose de 75 mg/kg, le nombre de fœtus était trop faible pour permettre une évaluation valable de l'effet du médicament.

Résumé des études sur la tératologie

Le fluconazole n'a pas entraîné de malformations fœtales à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg chez le lapin et à 50 mg/kg chez le rat, cependant, de telles doses ont provoqué des effets toxiques et une perturbation hormonale chez les mères. Les effets fœtaux observés aux doses plus élevées, de même que les effets sur la parturition aux doses de 10 mg/kg ou plus, cadrent avec la capacité du fluconazole à abaisser le taux d'œstrogènes, propriété mise en évidence chez le rat.

Étude sur les périodes périnatale et postnatale chez le rat (volet III)

Des rates gravides ont reçu des doses intraveineuses de 5, 20 ou 40 mg/kg du 17^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour après l'accouchement. Les observations effectuées dans cette étude confirment la tendance constatée dans le 1^{er} volet, à savoir un retard dans le déclenchement de la parturition. Ces troubles de la parturition ont entraîné une hausse du nombre de portées comportant des mort-nés ainsi qu'une légère baisse du taux de survie des rejetons jusqu'au 4^e jour dans les groupes ayant reçu les doses moyennes et élevées.

g) **Études spéciales sur la toxicité**

i) Compatibilité sanguine — L'introduction, dans du plasma humain, d'une préparation de

fluconazole dissous dans une solution saline n'a entraîné ni hémolyse, ni floculation, pas plus qu'elle n'a causé de précipité, de coagulation ou d'interférence avec l'agrégation plaquettaire.

- ii) Ototoxicité chez le rat — Du fluconazole a été administré par voie orale à des rates, à raison de 100 ou de 400 mg/kg pendant 28 jours. On n'a observé aucun effet ototoxique sur le réflexe de Preyer à 11 fréquences différentes, ni aucune altération histopathologique de la cochlée.
- iii) Interaction avec l'AZT — Pendant 5 jours, des rats ont reçu deux fois par jour des doses orales de 20 mg/kg de fluconazole en concomitance avec de l'AZT, administré à raison de 40 mg/kg deux fois par jour. L'unique effet relié au traitement par cette association médicamenteuse a été une légère hausse du taux sérique de la sorbitol-déshydrogénase.

h) Autres études

Effets sur la synthèse des œstrogènes

Des rates gravides ont reçu une dose quotidienne orale de fluconazole (20 ou 125 mg/kg) ou de kétoconazole (10 ou 40 mg/kg) du 6^e au 15^e jour de la gestation. On a prélevé des échantillons de sang 3 heures et 24 heures après la dernière dose, afin de déterminer les taux de 17- β -œstradiol et de progestérone. Les résultats obtenus montrent que le fluconazole et le kétoconazole modifient tous deux le métabolisme des stéroïdes. Dans le cas du fluconazole, les échantillons prélevés à t = 3 h révélaient une baisse des taux d'œstradiol chez les animaux ayant reçu les deux doses, mais à t = 24 h, seuls les échantillons prélevés chez les animaux ayant reçu la dose élevée présentaient une telle diminution. En ce qui a trait au kétoconazole, seuls les échantillons prélevés à t = 3 h chez les animaux ayant reçu les deux doses montraient une chute des taux d'œstradiol. Par ailleurs, tandis que les taux de progestérone accusaient une diminution uniquement dans les échantillons prélevés à t = 24 h chez les animaux ayant reçu la plus élevée des deux doses de fluconazole, dans le cas du kétoconazole, pareille baisse a été observée pour chaque dose, à t = 3 h ainsi qu'à t = 24 h.

L'inhibition *in vitro* de la synthèse de l'œstradiol a en outre été évaluée dans une préparation de cellules ovariennes brisées, prélevées chez une rate gravide. La CI₅₀ a été de 0,55 μ M pour le kétoconazole et de 8 à 10 μ M pour le fluconazole. Par conséquent, le fluconazole est un inhibiteur beaucoup plus faible de la synthèse de l'œstradiol.

Effets *in vitro* sur les mécanismes de défense de l'hôte

Le fluconazole, en concentrations de 5, 10 et 20 μ g/ml, n'a eu que peu d'effet (3,4, 5,6 et 1,9 % d'inhibition, respectivement) sur la destruction *in vitro* par les granulocytes humains de blastospores de *Candida albicans* marqués à l'uridine tritiée. Cette observation laisse croire que le fluconazole n'a que peu ou pas d'effets sur les mécanismes de la destruction microbienne par les granulocytes. Le kétoconazole au contraire, en concentrations de 10 et 20 μ g/ml, a réduit de façon significative (20,9 % et 55,9 % d'inhibition respectivement) la libération d'uridine tritiée, ce qui indique qu'il peut inhiber la destruction des blastospores de *C. albicans* par les granulocytes humains *in vitro*.

De même, si l'on en juge d'après le taux de fixation de la thymidine tritiée, le fluconazole n'a eu que peu d'effet, en concentrations de 0,25 à 8 µg/ml, sur la prolifération des lymphocytes spléniques stimulés par la concanavaline A ou les lipopolysaccharides chez la souris. Par contre, à des concentrations allant jusqu'à 8 µg/ml, le kétoconazole a réduit de façon significative la fixation de la thymidine tritiée en présence des deux agents mitogènes.

Effets sur les principales glandes endocrines

Même à la concentration maximale de 10 µg/ml, le fluconazole n'a entraîné qu'une faible diminution de la sécrétion *in vitro* de testostérone, basale ou stimulée par la gonadotropine chorionique humaine (hcG), par les cellules de Leydig du rat (taux d'inhibition de 27 % et 11 % respectivement), contrairement au kétoconazole, qui a entraîné une baisse marquée (> 50 %) des deux modes de sécrétion.

Le fluconazole (25 µM) n'a pas inhibé la sécrétion de corticostérone par des cellules surrénaliennes de rats en suspension, incubées *in vitro* avec de l'ACTH. Par contre, le kétoconazole (≥ 1 µM) a entraîné une telle inhibition. De même, à la plus forte concentration utilisée (100 µM), le fluconazole n'a entraîné qu'une inhibition modeste (environ 23 %) *in vitro* de la 11-β-hydroxylase mitochondrienne de cellules surrénaliennes du rat, comparativement au kétoconazole (3 et 10 µM), qui lui a causé une inhibition marquée, proportionnelle à la concentration.

La comparaison des effets du fluconazole et du kétoconazole sur la synthèse des œstrogènes *in vitro* par des microsomes de cellules ovariennes du rat a montré que le fluconazole est environ 20 fois moins puissant que le kétoconazole en tant qu'inhibiteur de l'aromatase ovarienne du rat (CI₅₀ de 1,4 µM et 29,6 µM respectivement).

Il semble donc que le fluconazole soit relativement dépourvu d'effets sur la synthèse des stéroïdes chez les mammifères et qu'il risque peu de provoquer des effets secondaires de nature endocrinienne chez l'être humain ou d'inhiber le métabolisme des stéroïdes surrénaliens *in vivo*.

RÉFÉRENCES

1. Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13(4): 325-9.
2. Brammer KW, Farran PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1990; 12(Suppl. 3):S318-26.
3. Brammer KW, Tarbit MH. A review of the pharmacokinetics of fluconazole (UK-49,858) in laboratory animals and man. In: Fromtling RA, ed. *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*. Barcelona: J.R. Prous, 1987: 141-9.
4. Bru JP, Lebeau B, Stahl JP, *et al.* Oral fluconazole treatment of urinary mycoses. (résumé) In: Xth Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, Barcelona, 27 June-1 July 1988. *Rev Iber Micol* 1988; 5(Suppl 1): 34 (Résumé n° 0-94)
5. Bunin N. Oral fluconazole for the treatment of disseminated fungal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:62.
6. Bryne WR, Wajszczuk CP. Cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); successful treatment with fluconazole after failure of amphotericin B. *Ann Intern Med* 1988; 108(3):384-5.
7. Catanzaro A, Fierer J, Friedman PJ. Fluconazole in the treatment of coccidioidomycosis. *Chest* 1990; 97(3):666-9.
8. Classen DC, Bruke JP, Smith CB. Treatment of coccidioidal meningitis with fluconazole. (lettre) *J Infect Dis* 1988; 158(4):903-4.
9. Dellamonica P, Bernard E, Lefichoux Y, *et al.* Fluconazole treatment of amphotericin B resistant mucosal candidiasis infection in AIDS patients. (abstract) In: 5th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host. Noordwijkerhout, the Netherlands, 5-8 June 1988. (Résumé n° 184)
10. DeWit S, Clumeck N. Fluconazole in the treatment of fungal infections associated with AIDS. *Infection* 1989; 17(3):121-3.
11. DeWit S, Goossens H, Weerts D, *et al.* Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet* 1989; 1:746-8.
12. Dismukes WE. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988; 157(4):624-8.

13. Dupont B, Drouhet E. Fluconazole in the management of oropharyngeal candidiasis in a predominantly HIV antibody-positive group of patients. In: Fromtling RA, ed. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona: J.R. Prous, 1987: 163-8.
14. Dupont B, Drouhet E. Fluconazole in the management of oropharyngeal candidosis in a predominantly HIV antibody-positive group of patients. J Med Vet Mycol 1988;26(1):67-71.
15. Fasano C, O'Keefe J, Gibbs D. Fluconazole treatment of neonates and infants with severe fungal infections not treatable with conventional agents. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13(4):351-4.
16. Foulds G, Brennan DR, Wajszczuk C, *et al.* Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid in humans. J Clin Pharmacol 1988;28(4):363-6.
17. Grant SM, Clissold SP. Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. Drugs 1990;39(6):877-916.
18. Graybill JR. Fluconazole efficacy in animal models of mycotic diseases. In: Fromtling RA, ed. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona: J.R. Prous 1987:113-24.
19. Hanger DP, Jevons S, Shaw JT. Fluconazole and testosterone: *in vivo* and *in vitro* studies. Antimicrob Agents Chemother 1988;32(5):646-8.
20. Hay RJ, Moore MK, Clayton YM, *et al.* Chronic mucocutaneous candidosis: long term follow up and therapeutic use of fluconazole. (résumé) In: Xth Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, Barcelona, 27 June-1 July 1988. Rev Iber Micol 1988;5 (Suppl 1):34. (Résumé n° 0-96)
21. Henderson JT. Fluconazole: a significant advance in the management of human fungal disease. In: Fromtling RA, ed. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona: J.R. Prous, 1987:77-9.
22. Hernandez-Samelayo T and a Multicentre Study Group. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13(4):340-4.
23. Hughes CE, Bennett RL, Tuna IC, *et al.* Activities of fluconazole, UD-49858, and ketoconazole against ketoconazole-susceptible and resistant *Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:209-12.

24. Jevons S, Lees L, Tarbit MH. Early clinical experience with UK-49,858 in human volunteers and patients. (résumé) 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto, 23-28 June 1985. (Résumé n° S-64-3).
25. Just G, Laubenberger C, Schnellback M, *et al.* Therapy of fungal infections with fluconazole in AIDS patients. (résumé) In: Xth Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, Barcelona, 27 June-1 July 1988. Rev Iber Micol 1988;5(suppl 1):35. (Résumé n° 0-99)
26. Kruger HU, Schuler U, Zimmerman R, *et al.* Absence of significant interaction of fluconazole with cyclosporin. J Antimicrob Chemother 1989;24(5):781-6.
27. Lind PO, Hurlen B, Olsen I. Fungal candidiasis treated with a new triazole, fluconazole. (résumé) J Dent Res 1988;67(4):770. (Résumé n° 157)
28. Marriott MS, Richardson K. The discovery and mode of action of fluconazole. In: Fromtling RA, ed. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona: J.R. Prous, 1987:81-92.
29. Meunier F, Aoun M. Fluconazole: an alternative to treat fungemia? (résumé) In: Xth Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, Barcelona, 27 June-1 July 1988. Rev Iber Micol 1988;5(Suppl 1):35 (Résumé n° 0-98)
30. Meunier F, Gerain J, Snoeck R, *et al.* Fluconazole therapy of oropharyngeal candidiasis in cancer patients. In: Fromtling RA, ed. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona: J.R. Prous, 1987:169-74.
31. Milliken S, Helenglass G, Powles R. Fluconazole pharmacokinetics following oral dosage in leukaemic patients receiving autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1988;3(Suppl 1):324-5.
32. Rinaldi MG, Robinson PA, Graybill JR, *et al.* Fluconazole concentrations in patients undergoing antifungal therapy. (résumé) In: Program and abstracts of the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Los Angeles, 23-26 Oct 1988:121 (Résumé n° 66).
33. Robinson PA, Knirsch AK, Joseph JA. Fluconazole for life-threatening fungal infections in patients who cannot be treated with conventional antifungal agents. Rev Infect Dis 1990;12(Suppl 3):S349-63.
34. Shaw JTB, Tarbit MH, Troke PF. Cytochrome P-450 mediated sterol synthesis and metabolism: differences in sensitivity to fluconazole and other azoles. In: Fromtling RA, ed. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelona: J.R. Prous, 1987:125-39.
35. Smith KJ, Warnock DW, Kennedy CTC. Azole resistance in *Candida albicans*. J Med Vet Mycol 1986;24:133-44.

36. Stern J, Sharkey K, Hartman B, *et al.* Fluconazole therapy in AIDS patients with cryptococcosis. (résumé) In: Program and abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New York, 4-7 Oct 1987:262 (Résumé n° 948).
37. Stern JJ, Hartman BJ, Sharkey P, *et al.* Oral fluconazole therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcosis: experience with 22 patients. *Am J Med* 1988;85(4):477-80.
38. Sugar AM, Saunders C. Oral fluconazole as suppressive therapy of disseminated cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988;85(4):481-9.
39. Tucker RM, Williams PL, Arathoon EG, *et al.* Pharmacokinetics of fluconazole in cerebrospinal fluid and serum in human coccidioidal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(3):369-73.
40. Van't Wout JW, Mattie H, van Furth R. A prospective study of the efficacy of fluconazole (UK-49,858) against deep-seated fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 1988;21(5):665-72.
41. Viscoli C, Castagnola E, Fioredda F, *et al.* Fluconazole in the treatment of candidiasis in immunocompromised children. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(2):365-7.
42. Wiest DB, Fowler SL, Garner SS, *et al.* Fluconazole in neonatal disseminated candidiasis. *Arch Dis Child* 1991;66:1002.
43. Monographie de Diflucan* (fluconazole), Pfizer Canada Inc. Date de rédaction : 24 août 1990. Date de révision: 3 mars 2004, numéro de contrôle: 087895.
44. Monographie du Fluconazole injectable, Baxter Corporation, Date de rédaction : 3 décembre 2004, numéro de contrôle: 087136.
45. A comparative two-way, single dose, bioavailability study of fluconazole 100mg tablets in fasting volunteers. Données internes de Teva Canada Limitée.