

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MYLAN-FLUCONAZOLE

Fluconazole
Capsules à 150 mg

Antifongique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision :
16 mai 2018

Numéro de contrôle de la présentation: 215606

Table of Contents

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
STABILITÉ ET CONSERVATION	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
MICROBIOLOGIE.....	20
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III :RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	31

MYLAN-FLUCONAZOLE

Fluconazole
Capsules à 150 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients médicinaux d'importance clinique
Orale	Capsules dosées à 150 mg	Lactose monohydraté, fécule de maïs, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale, stéarate de magnésium. <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MYLAN-FLUCONAZOLE est indiqué pour le traitement en une seule dose de la candidose vaginale (infection à levures causée par *Candida*). Ce produit éprouvé en clinique permet de guérir la plupart des infections vaginales à levures.

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-FLUCONAZOLE est contre-indiqué chez les patientes qui présentent une hypersensibilité au fluconazole ou à l'un des excipients utilisés. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT. On ne dispose d'aucune donnée concernant une hypersensibilité croisée entre le fluconazole et les autres antifongiques azolés. On doit donc faire preuve de prudence au moment de prescrire du fluconazole à des patientes qui se sont montrées hypersensibles à d'autres dérivés azolés.

L'administration concomitante de terfénadine* est contre-indiquée chez les patientes recevant des doses multiples de 400 mg/jour ou plus de fluconazole, d'après les résultats d'une étude sur les interactions avec des doses multiples (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

L'administration concomitante de cisapride* est contre-indiquée chez les patientes recevant du fluconazole (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

*non commercialisé au Canada

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MYLAN-FLUCONAZOLE est indiqué pour un traitement en une seule dose. Certains effets indésirables (mais pas tous) ont été signalés chez des patients ayant été exposés à plusieurs doses de fluconazole.

Les mises en garde et précautions ayant une portée clinique significative sont énumérées ci-après.

Généralités

Il importe de considérer, d'une part, la commodité de l'administration orale d'une seule dose de fluconazole pour le traitement des infections vaginales à levures et, d'autre part, **l'acceptabilité d'une fréquence plus élevée d'effets indésirables liés à ce traitement** (26 %) comparativement à celle des agents intravaginaux (16 %), puisque les essais cliniques comparatifs n'ont fait ressortir aucune différence entre ces produits au chapitre de l'efficacité (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES*).

Le fluconazole administré en concomitance avec un contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel a entraîné une hausse moyenne globale des concentrations plasmatiques de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel allant jusqu'à 47 % et 33 %, respectivement (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). Selon les données dont nous disposons présentement, la baisse dans certains cas des ASC de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel au cours du traitement par le fluconazole serait attribuable à une variation aléatoire de l'ASC. Bien que l'on ait observé que le fluconazole pouvait inhiber la biotransformation de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel, il n'existe pas de preuve formelle que le fluconazole favorise la biotransformation de ces deux substances. On ne connaît pas à l'heure actuelle la portée clinique de ces effets.

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été observés chez des patients recevant d'autres dérivés azolés (p. ex., le kétoconazole). Des cas d'insuffisance surrénalienne réversibles ont été signalés chez des patients recevant du fluconazole ou après l'arrêt de leur traitement par le fluconazole (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Système cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT

Certains dérivés azolés, y compris le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT noté à l'électrocardiogramme. Après la commercialisation du produit, des rapports ont fait état de cas très rares d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes chez des patients traités par le fluconazole. Ces rapports concernaient des patients gravement malades qui présentaient de multiples facteurs de confusion, tels que cardiopathie structurale, anomalies électrolytiques et prise concomitante de médicaments, lesquels auraient pu contribuer à la survenue de ce phénomène. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre du fluconazole à des patients prédisposés aux troubles du rythme cardiaque (*voir les sections INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES*).

Peau et annexes cutanées

On a rapporté de très rares cas d'atteinte cutanée exfoliative (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) chez des patients atteints d'infections générales ou vaginales traitées à l'aide de fluconazole.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

On a associé le traitement d'infections générales par des doses multiples de fluconazole à de rares cas d'hépatotoxicité grave, y compris des cas mortels, principalement chez des patients atteints d'une grave maladie sous-jacente. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, on n'a pas mis en évidence de lien direct avec la dose quotidienne totale, la durée du traitement, le sexe ou l'âge du patient. À l'exception de certains cas, l'hépatotoxicité du fluconazole s'est généralement révélée réversible avec l'arrêt du traitement.

Hypersensibilité

On a rapporté de rares cas d'anaphylaxie et d'œdème de Quincke chez des patients ayant reçu du fluconazole.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude convenable et rigoureusement contrôlée n'a été réalisée chez des femmes enceintes. L'administration orale de doses uniques de 150 mg de fluconazole n'augmente apparemment pas le risque d'anomalies congénitales. On a signalé des cas d'anomalies congénitales multiples chez des enfants dont les mères avaient reçu des doses élevées de fluconazole (de 400 à 800 mg/jour) pour le traitement de la coccidioïdomycose (une indication non autorisée). Dans tous les cas, l'exposition au fluconazole a commencé durant le premier trimestre de la grossesse et a duré au moins 3 mois. Par conséquent, on ne devrait pas administrer de fluconazole à la femme enceinte à moins que la patiente présente une infection fongique grave ou potentiellement mortelle et que les bienfaits éventuels du traitement l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

Les femmes aptes à procréer doivent envisager l'utilisation de méthodes de contraception efficaces tout au long du traitement et pendant environ une semaine (5 ou 6 demi-vies) après l'administration de la dose.

Les résultats d'études d'observation semblent indiquer un risque accru d'avortement spontané ou de malformations congénitales chez les femmes traitées par le fluconazole pendant le premier trimestre de la grossesse.

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 nui au 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. Cependant, on n'a 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 baisse 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 mg/kg, de 50 mg/kg et plus 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 de 10 à 40 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) ont entraîné une hausse du taux de mortalité des embryons chez les rates ainsi que des anomalies des fœtus, soit des malformations des côtes (côtes ondulées), des fentes palatines et une ossification craniofaciale anormale. Ces manifestations, qui s'expliqueraient par l'inhibition de la synthèse des œstrogènes chez la rate, pourraient résulter des effets connus d'une baisse du taux d'œstrogènes sur la grossesse, l'organogenèse et la parturition.

Femmes qui allaitent :

Le fluconazole passe dans le lait maternel à une concentration semblable à sa concentration plasmatique. L'administration de **MYLAN-FLUCONAZOLE** à la femme qui allaite n'est donc pas recommandée (voir Pharmacocinétique).

Enfants :

Les fillettes âgées de moins de 12 ans ne doivent pas prendre les capsules **MYLAN-FLUCONAZOLE**, sauf avis contraire de leur médecin.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Dans le tableau suivant, on indique les effets indésirables rapportés au cours de 2 essais comparatifs menés en Amérique du Nord auprès de patientes souffrant d'une candidose vaginale traitée par une seule dose de fluconazole administrée par voie orale (150 mg).

	Pourcentage de patientes ayant éprouvé des effets indésirables	
	<u>Fluconazole</u> (n = 448)	<u>Produits intravaginaux</u> (n = 422)
Effets indésirables reliés au traitement	26,1	15,9
Nausées	6,7	0,7
Douleurs abdominales	5,6	1,7
Diarrhée	2,7	0,5
Dyspepsie	1,3	0,2
Céphalées	12,9	6,6
Réactions au point d'application	0,0	4,5
Étourdissements	1,3	0,0
Dysgueusie	1,3	0,0
La plupart des effets indésirables signalés étaient d'intensité faible à modérée.		

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques
On a rapporté de rares cas de réactions allergiques, y compris du prurit et de l'urticaire.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit
Depuis que le fluconazole est commercialisé, on a rapporté de rares cas de réaction anaphylactique et d'œdème de Quincke à la suite de l'administration de doses uniques de ce médicament.

De plus, les effets indésirables énumérés ci-dessous se sont produits dans des conditions où la relation de cause à effet est incertaine (par ex., essais sans insu, ou durant la période postérieure à la commercialisation) ou chez des patients ayant reçu des doses multiples de fluconazole :

Système cardiovasculaire : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Allongement de l'intervalle QT*)

Systèmes nerveux central et périphérique : crises convulsives

Peau et annexes cutanées : alopecie, atteintes cutanées exfoliatives, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Réactions médicamenteuses s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS); la relation de cause à effet est incertaine.

Appareil digestif : vomissements

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

Système immunitaire : œdème du visage

Organisme entier : urticaire

Fonction hépatique/biliaire : insuffisance hépatique, hépatite, nécrose hépatocytaire et ictère

Système endocrinien/métabolisme : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie et hypokaliémie

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Des interactions médicamenteuses d'importance clinique ou pouvant avoir une importance clinique ont été observées lorsque le fluconazole a été administré en concomitance avec les médicaments ou classes 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 – tels le midazolam et le triazolam – est nécessaire chez des patients traités par le fluconazole, on doit envisager de réduire la dose de la benzodiazépine.

CIMÉTIDINE

L'absorption du fluconazole pris par voie orale ne semble pas altérée par le pH gastrique. Chez 6 volontaires sains de sexe masculin, on a d'abord administré une dose orale unique de 100 mg de fluconazole seul; on a ensuite administré la même dose de fluconazole, mais 2 heures après une dose unique de 400 mg de cimétidine. 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. Dans le cas de l'ASC, la baisse moyenne \pm l'E.T. était de $13\% \pm 11\%$ (min.-max. : -3,4 à -31%), et dans le cas de la C_{max} , elle était de $19\% \pm 14\%$ (min.-max. : -5 à -40%). Toutefois, l'administration intraveineuse de 600 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 volontaires sains de sexe masculin.

ANTICOAGULANTS COUMARINIQUES

Lors d'un essai clinique, l'administration d'une dose unique de warfarine (15 mg) à 13 volontaires sains de sexe masculin qui avaient reçu du fluconazole à raison d'une dose orale de 200 mg par jour durant 14 jours a significativement allongé le temps de prothrombine (aire sous la courbe du temps de prothrombine en fonction du temps) comparativement à l'administration de warfarine seule. On a noté une augmentation moyenne \pm l'E.T. du temps de prothrombine (aire sous la courbe du temps de prothrombine en fonction du temps) de $7\% \pm 4\%$ (min.-max. : -2 à 13%). La moyenne est calculée selon les résultats obtenus chez 12 sujets, 1 des 13 volontaires ayant vu son temps de prothrombine doubler.

Depuis le lancement du produit, comme dans le cas d'autres antifongiques azolés, on a rapporté des saignements (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna), conjointement avec une augmentation du temps de prothrombine, chez des patients ayant reçu du fluconazole et de la warfarine en concomitance.

Le temps de prothrombine peut augmenter chez les patients recevant du fluconazole en concomitance avec des anticoagulants coumariniques ou dérivés de l'indanedione. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de ces anticoagulants.

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, à une dose stable 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 orale apparente. La hausse moyenne \pm l'E.T. de l'ASC a été de $92 \% \pm 43 \%$ (min.-max. : 18 à 147 %). La hausse de la C_{\max} a été de $60 \% \pm 48 \%$ (min.-max. : -5 à 133 %), et celle de la C_{\min} , de $157 \% \pm 96 \%$ (min.-max. : 33 à 360 %). La baisse de la clairance orale apparente a été de $45 \% \pm 15 \%$ (min.-max. : -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 malades 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.

MÉDICAMENTS ENTRAÎNANT L'ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QTc

L'administration de fluconazole à des patients prenant aussi des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 peut faire augmenter la concentration plasmatique de ces médicaments.

Astémizole* : On n'a pas mené d'études formelles sur l'interaction entre l'astémizole et le fluconazole. L'administration du fluconazole peut faire augmenter la concentration sérique 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 troubles cardiaques, y compris des torsades de pointes, chez des patients ayant reçu en concomitance du fluconazole et du cisapride. Selon les résultats d'une étude comparative, l'administration concomitante de 200 mg de fluconazole 1 fois par jour et de 20 mg de cisapride 4 fois par jour a entraîné une hausse notable de la concentration plasmatique du cisapride et un allongement de l'intervalle QTc. L'administration de cisapride est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent du fluconazole (*voir la section **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 des antifongiques azolés en concomitance avec de la terfénadine. Au cours d'une de ces études, 6 volontaires sains ont reçu 60 mg de terfénadine 2 fois par jour durant 15 jours ainsi qu'une dose quotidienne de 200 mg de fluconazole du 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 $36 \% \pm 36 \%$ (min.-max. : 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. Cependant, une autre étude, au cours de laquelle on a administré des doses quotidiennes de 400 mg et de 800 mg de fluconazole, a démontré que l'administration de doses de 400 mg/jour ou plus augmente significativement la concentration plasmatique de la terfénadine. Par conséquent, l'administration conjointe de terfénadine et de doses de 400 mg ou plus de fluconazole est contre-indiquée (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***). Il faut surveiller de près les patients à qui l'on prescrit conjointement de la terfénadine et des doses multiples de fluconazole de moins de 400 mg/jour.

* non commercialisé au Canada

HYDROCHLOROTHIAZIDE

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

CONTRACEPTIFS ORAUX

Des contraceptifs oraux ont été administrés en dose unique à 10 femmes en bonne santé, avant et après la prise orale de fluconazole à 50 mg, une fois par jour, pendant 10 jours. On n'a pas noté de variation significative de l'ASC de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel après l'administration du fluconazole. L'augmentation moyenne de l'ASC a été de 6 % pour l'éthinylœstradiol (min.-max. : -47 à 108 %) et de 17 % pour le lévonorgestrel, (min.-max. : -33 à 141 %).

Durant deux 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 deux cycles de traitement; toutes les femmes ont reçu le fluconazole durant un cycle, puis un placebo durant l'autre. 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 % (min.-max. : -12 à 82 %), par rapport au placebo, tandis que la hausse moyenne de la même variable pour l'éthinylœstradiol a été de 38 % (min.-max. : -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.

HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX

Les effets du fluconazole sur la pharmacocinétique de trois sulfonylurées pour administration orale – le tolbutamide, le glipizide et le glyburide – ont été évalués dans trois études comparatives avec placebo menées chez des volontaires sains. Tous les sujets ont reçu la sulfonylurée seule en dose unique, puis ils en 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 évoquant une hypoglycémie.

Tolbutamide : Chez 13 volontaires sains de sexe masculin, 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'E.T. de l'ASC du tolbutamide a été de 26 % \pm 9 % (min.-max. : 12 à 39 %) et celle de la C_{\max} a été de 11 % \pm 9 % (min.-max. : 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 du fluconazole à 13 volontaires sains de sexe masculin. Les

hausse moyennes \pm l'E.T. de l'ASC et de la C_{max} ont été de 49 % \pm 13 % (min.-max. : 27 à 73 %) et de 19 % \pm 23 % (min.-max. : -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 volontaires sains de sexe masculin. Les hausses moyennes \pm l'E.T. de l'ASC et de la C_{max} ont été de 44 % \pm 29 % (min.-max. : -13 à 115 %) et de 19 % \pm 19 % (min.-max. : -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 rapporté 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 leur concentration plasmatique.

PHÉNYTOÏNE

Le fluconazole provoque une hausse des concentrations plasmatiques de phénytoïne. On a mesuré l'ASC de la phénytoïne au bout de 4 jours (une dose orale quotidienne de 200 mg durant 3 jours, puis une dose intraveineuse unique de 250 mg le 4^e jour), avec ou sans administration concomitante de fluconazole (une dose orale quotidienne de 200 mg durant 16 jours), chez 10 volontaires sains de sexe masculin. Il s'est produit une hausse moyenne \pm l'E.T. de l'ASC de la phénytoïne de 88 % \pm 68 % (min.-max. : 16 à 247 %). À cause de l'élimination intrinsèquement non linéaire de la phénytoïne, on ne connaît pas l'ampleur de cette interaction en termes absolus.

PREDNISONNE

On a signalé le cas d'un receveur de greffe hépatique sous prednisone chez lequel est apparue une insuffisance corticosurrénalienne aiguë à l'issue d'un traitement de 3 mois par le fluconazole. On croit que le retrait du fluconazole a causé une intensification de l'activité de la CYP3A4, d'où une biotransformation accrue de la prednisone. Il faut donc être à l'affût de tout signe d'insuffisance corticosurrénalienne après l'arrêt d'un traitement par le fluconazole chez les patients ayant reçu longtemps du fluconazole et de la prednisone en concomitance.

RIFABUTINE

On a rapporté l'existence d'une interaction entre le fluconazole et la rifabutine, entraînant une augmentation de la concentration sérique de la rifabutine. On a signalé des cas d'uvéite chez des patients ayant reçu du fluconazole et de la rifabutine en concomitance.

RIFAMPINE

On a administré une dose quotidienne de 600 mg de rifampine à 8 volontaires sains de sexe masculin durant 15 jours, puis on leur a donné une dose orale unique de 200 mg de fluconazole. 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'E.T. de l'ASC du fluconazole a été de 23 % \pm 9 % (min.-max. : -13 à -42 %). Sa clairance orale apparente a augmenté de 32 % \pm 17 % (min.-max. : 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.

TACROLIMUS

On a rapporté l'existence d'une interaction entre le fluconazole et le tacrolimus, laquelle entraîne 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.

THÉOPHYLLINE

On a déterminé les paramètres pharmacocinétiques 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 volontaires sains de sexe masculin. 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 correspondante de la clairance. L'ASC moyenne \pm l'E.T. a subi une hausse de $21 \% \pm 16 \%$ (min.-max. : -5 à 48 %). La hausse de la C_{max} a été de l'ordre de $13 \% \pm 17 \%$ (min.-max. : -13 à 40 %). La clairance de la théophylline a diminué de $16 \% \pm 11 \%$ (min.-max. : -32 à 5 %). La demi-vie de la théophylline est passée de $6,6 \pm 1,7$ heures à $7,9 \pm 1,5$ heures.

ZIDOVUDINE

Les concentrations plasmatiques de la zidovudine ont été mesurées 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 para-sida (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'E.T. de $20 \% \pm 32 \%$ (min.-max. : -27 à 104 %). Le rapport entre le métabolite (GZDV) et la molécule mère a connu une baisse significative, passant de $7,6 \pm 3,6$ à $5,7 \pm 2,2$ après l'administration du fluconazole.

Médicaments n'ayant pas d'interaction pharmacocinétique notable avec le fluconazole :

ANTIACIDES

L'administration de Maalox® (20 mL) à 14 volontaires sains de sexe masculin, 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.

On n'a pas encore mené d'études sur les interactions avec des médicaments autres que ceux mentionnés ci-dessus. Cependant, de telles interactions peuvent se produire.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi l'existence d'une interaction entre le fluconazole et les aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas établi l'existence d'une interaction entre le fluconazole et des produits à base d'herbes médicinales.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie recommandée de MYLAN-FLUCONAZOLE pour traiter la candidose vaginale est de 150 mg en une seule prise par voie orale.

Posologie recommandée et réglage posologique

Il n'est pas nécessaire de régler la posologie (dose unique) destinée au traitement de la candidose vaginale en présence d'un dysfonctionnement rénal.

SURDOSAGE

Symptômes : On a rapporté des cas de surdosage de fluconazole, dont l'un chez un homme de 42 ans, infecté par le virus de l'immunodéficience humaine, qui a eu des hallucinations et présenté un comportement paranoïaque après avoir vraisemblablement absorbé 8200 mg de fluconazole. Le patient a été hospitalisé. Il s'est rétabli en l'espace de 48 heures.

Traitement : En cas de surdosage, un traitement symptomatique (mesures de soutien et lavage d'estomac, au besoin) peut suffire. Le fluconazole est excrété principalement dans l'urine; une séance d'hémodialyse 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 : apathie, ataxie, hypoventilation (respiration superficielle), ptosis, larmolement, ptyalisme, incontinence urinaire et cyanose. La mort a parfois été précédée de convulsions cloniques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le fluconazole est un inhibiteur très sélectif de la C-14- α -déméthylation d'un stérol fongique sous la médiation d'une enzyme liée au cytochrome P450; il exerce une action inhibitrice bien moindre sur la déméthylation dans les cellules mammaliennes. Dans les cellules fongiques, le fluconazole entraîne une déplétion du stérol normal qui coïncide avec l'accumulation de 14- α -méthyl-stérol; cette réaction pourrait être à l'origine de son effet fongistatique.

Pharmacodynamie

On a évalué les effets du fluconazole sur le métabolisme des glucides, des lipides et des hormones surrénaliennes et sexuelles. Chez des volontaires sains, l'administration de fluconazole

(à des doses de 200 à 400 mg, 1 fois par jour, durant 14 jours au maximum) a altéré faiblement et de façon inconstante les concentrations de testostérone et des corticostéroïdes endogènes ainsi que la réponse du cortisol à une stimulation par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Par ailleurs, le fluconazole ne semble avoir aucun effet d'importance clinique sur le métabolisme des glucides ou des lipides chez l'humain.

Pharmacocinétique

Le fluconazole est un antifongique *bistriazolé*. Des études ont démontré que le fluconazole inhibe de façon sélective les réactions qui s'opèrent sous la médiation du cytochrome P450 fongique; cependant, son effet est bien moindre sur les réactions liées au cytochrome P450 mammalien, y compris la biosynthèse des stéroïdes et la biotransformation des médicaments. Bon nombre des bienfaits cliniques du fluconazole résultent de ses propriétés pharmacocinétiques uniques.

Absorption : Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole sont similaires, que la voie d'administration soit intraveineuse ou orale; le pH gastrique ne semble pas non plus avoir d'effet sur celles-ci. Chez des volontaires sains, on a constaté que la biodisponibilité du fluconazole administré par voie orale équivaut à plus de 90 % de celle qui suit l'administration intraveineuse. La majeure partie du médicament administré passe dans la circulation sanguine, ce qui évoque l'absence de métabolisme de premier passage. En outre, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie quand on passe de la voie orale à la voie intraveineuse et vice versa.

Chez des volontaires sains à jeun, le médicament administré par voie orale atteint rapidement sa concentration plasmatique maximale (C_{max}), en général de 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. Grâce à sa longue demi-vie d'élimination plasmatique, le fluconazole peut être administré en une seule dose par jour pour traiter les mycoses.

Chez des volontaires sains à jeun, l'administration d'une dose orale unique de 150 mg de fluconazole a donné une C_{max} moyenne de 2,70 $\mu\text{g/mL}$ (de 1,91 à 3,70 $\mu\text{g/mL}$).

Chez des volontaires sains, la prise d'aliments n'a pas modifié la biodisponibilité du fluconazole pris par voie orale, déterminée d'après la C_{max} et l'ASC, après l'administration d'une seule capsule de 50 mg; le T_{max} , par contre, a doublé.

Une étude de pharmacocinétique menée auprès de 10 femmes qui allaitaient, et qui avaient temporairement ou définitivement arrêté d'allaiter leur nourrisson, a évalué les concentrations de fluconazole présentes dans le plasma et dans le lait maternel pendant 48 heures après la prise d'une dose unique de 150 mg de fluconazole. Du fluconazole a été détecté dans le lait maternel à des concentrations moyennes équivalant à environ 98 % des concentrations observées dans le plasma maternel. La concentration maximale moyenne de fluconazole dans le lait maternel était de 2,61 mg/L et a été atteinte 5,2 heures après la prise.

Distribution : Le volume apparent de distribution du fluconazole se rapproche de celui de l'eau corporelle totale. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est faible (de 11 % à 12 %), et il

est demeuré constant avec toute la gamme des concentrations qui ont été évaluées (de 0,1 à 10 mg/L). Ce taux n'a pas d'importance sur le plan clinique.

La pénétration dans le tissu vaginal d'une seule dose de 150 mg de fluconazole, administrée par voie orale à 27 patientes, a donné un rapport entre la concentration tissulaire et la concentration plasmatique allant de 0,94 à 1,14 durant les 48 premières heures après son administration.

La diffusion dans les sécrétions vaginales d'une seule dose de 150 mg de fluconazole, administrée par voie orale à 14 patientes, a donné un rapport entre la concentration dans les sécrétions et la concentration plasmatique allant de 0,36 à 0,71 durant les 72 premières heures après son administration.

Biotransformation et excrétion : Le fluconazole est éliminé principalement par les reins, et environ 80 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. À la suite de l'administration de fluconazole marqué, plus de 90 % du traceur radioactif est excrété dans l'urine. À peu près 11 % de la radioactivité de l'urine est attribuable aux métabolites. En outre, 2 % de la substance radioactive est excrétée dans les fèces.

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole ne semblent pas modifiées par l'âge; cependant, toute atteinte de la fonction rénale les altère de façon marquée. Il y a une relation inversement proportionnelle entre la demi-vie d'élimination et la clairance de la créatinine. Il n'est pas nécessaire de régler la posologie (dose unique) du fluconazole pour traiter la candidose vaginale chez les femmes souffrant d'un dysfonctionnement rénal.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver les **MYLAN-FLUCONAZOLE à 150 mg** à une température se situant entre 15 °C et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-FLUCONAZOLE est offert en capsules de gélatine dure de couleur blanche portant les inscriptions « G » sur la coiffe et « FC 150 » sur le corps, imprimées en encre noire.

Chaque capsule renferme 150 mg de fluconazole; elle est présentée sous plaquette alvéolée.

Composition :

MYLAN-FLUCONAZOLE (fluconazole) : Chaque capsule blanche contient 150 mg de fluconazole. La capsule contient également les excipients suivants : lactose monohydraté, fécule de maïs, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale, stéarate de magnésium; l'enveloppe de la capsule se compose de gélatine et de dioxyde de titane; l'encre contient : gomme laque, propylène glycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

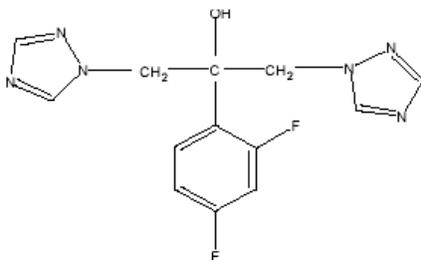
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Fluconazole

Nom chimique : (difluoro-2,4 phényl)-2-bis (1H-triazole-1,2,4-yl-1)-1,3 propanol-2.

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{13}H_{12}F_2N_6O$

Masse moléculaire : 306.3

Description : Le fluconazole est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité (mg/mL solvant) :

Solvants	Solubilité à 23 °C en % p/v
Eau	0,5
HCl aqueux 0.1 N	1,4
NaOH aqueux 0.1 N	0,5
Chloroforme	3,1
Acétone	4,0
Isopropanol	0,8
Méthanol	25,0
Éthanol	2,5
n-hexane	0,1
HCl méthanolique 0.01 N	30,5

Intervalle de fusion : de 136 °C à 140 °C

pKa : $1,68 \pm 0,07$ à 24 °C.

pH :

pH	Solubilité (mg/mL)
1,2	12,3
6,0	2,5
8,0	4,8

ESSAIS CLINIQUES

Des études comparatives de biodisponibilité

Une étude a été effectuée pour comparer **MYLAN-FLUCONAZOLE** au produit de référence canadien, Diflucan-150™. Il s'agissait d'une étude à dose unique et à répartition aléatoire, avec permutation, comparant la biodisponibilité des capsules de fluconazole à 150 mg (**MYLAN-FLUCONAZOLE** versus Diflucan-150™).

Fluconazole (1×150 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)

PARAMÈTRE	TEST* (MYLAN- FLUCONAZOLE)	RÉFÉRENCE† (Diflucan-150™)	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %	INTERVALLE DE CONFIANCE À 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	94,7 95,7 (14,6)	94,0 95,4 (17,6)	100,7 -	98,4 - 103,1 -
ASC _{inf} (ng.h/mL)	135,0 137,6 (21,1)	134,9 138,0 (23,2)	100,1 -	96,0 - 104,4 -
C _{MAX} (µg/mL)	2,93 2,98 (19,0)	2,40 2,48 (30,1)	122,2 -	113,3 - 131,7 -
T _{MAX} § (h)	- 1,49 (83,77)	- 4,40 (73,9)	N/A	N/A
T _{1/2} (h)	- 41,9 (20,8)	- 41,5 (18,6)	N/A	N/A

* Mylan Pharmaceuticals ULC (anciennement Genpharm ULC), Toronto, Ontario

† Pfizer Canada Inc. (Kirkland, Québec). Acheté au Canada.

§ Exprimée en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement.

|| Exprimée en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Les études suivantes ont servi à évaluer le fluconazole lorsqu'il est administré en une seule dose de 150 mg pour le traitement et la guérison de la candidose vaginale. Au total, 13 études sont présentées ci-dessous.

Données démographiques et modalités des essais

Référence	Méthodologie de l'essai	Posologie et voie d'administration	Sujets	Âge	Nombre
Adetoro 1990	RD, O, C	Dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale	Femmes atteintes de CV	De 15 à 39 ans	23
Andersen <i>et al.</i> , 1989	RD, C, MC	Dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale	Femmes atteintes de CV	32,1 ans	188
Mendling <i>et al.</i> , 2004	RD, SB, PL	Dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale	Femmes atteintes de CV	Inconnu	154
Mikamo <i>et al.</i> , 1995	O, C	Dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale	Femmes atteintes de CV	De 18 à 54 ans	50
Mikamo <i>et al.</i> , 1998	O, C	Dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale	Femmes atteintes de CV	De 17 à 55 ans	50
Multicentre Study Group 1988	O	Dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale	Femmes atteintes de CV	De 17 à 67 ans	180
O-Prasertsawat & Bourlert 1995	RD, SB	Dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale	Femmes atteintes de CV	De 26 à 43 ans	53
Phillips <i>et al.</i> , 1990	O, MC	Dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale	Femmes atteintes de CV	De 17 à 65 ans	1017
Sobel <i>et al.</i> , 1995	RD, SB, MC, C	Dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale	Femmes atteintes de CV	De 18 à 63 ans	218
Timonen 1992	RD, O, C	Dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale	Femmes atteintes de CV	De 18 à 54 ans	54
van Heusden <i>et al.</i> , 1990	RD, DB, DD, PL	Dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale	Femmes atteintes de CV	De 18 à 60 ans	43
van Heusden <i>et al.</i> , 1994	RD, MC, C	Dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale	Femmes atteintes de CV	De 18 à 65 ans	243
Wooley & Higgins 1995	RD, C	Dose unique de 150 mg de fluconazole administrée par voie orale	Femmes atteintes de CV	27,3 ans	72

RA : répartition aléatoire, O : mode ouvert, C : comparatif, MC : multicentrique, SI : simple insu, P : parallèle, DI : double insu, DP : double placebo, CV : candidose vaginale

Résultats d'étude

Référence	Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée au fluconazole à 150 mg
Adetoro 1990	GC et GM à 8 jours GC et GM à 32 jours	87 % 87 %
Andersen <i>et al.</i> , 1989	GC, de 5 à 16 jours GC, de 27 à 62 jours GM, de 5 à 16 jours GM, de 27 à 62 jours	99 % 93 % 85 % 72 %
Mendling <i>et al.</i> , 2004	GM à 14 jours GM et GC à 14 jours	76,0 % 59,1 %
Mikamo <i>et al.</i> , 1995	GC, de 5 à 15 jours GC, de 30 à 60 jours GM, de 5 à 15 jours GM, de 30 à 60 jours	80 % 76 % 76 % 70 %
Mikamo <i>et al.</i> , 1998	GC, de 5 à 15 jours GC, de 30 à 60 jours GM, de 5 à 15 jours GM, de 30 à 60 jours	80 % 76 % 76 % 70 %
Multicentre Study Group, 1988	GC, de 5 à 16 jours GC, de 27 à 62 jours GM, de 5 à 16 jours GM, de 27 à 62 jours	97 % 88 % 94 % 73 %
O-Prasertsawat et Bourlert, 1995	GC à 7 jours GC à 28 jours GM à 7 jours GM à 28 jours	88,7 % 69,8 % 79,2 % 60,4 %
Phillips <i>et al.</i> , 1990	GC	94,7 %
Sobel <i>et al.</i> , 1995	GC à 14 jours GC à 35 jours GM à 14 jours GM à 35 jours	94 % 75 % 77 % 65 %
Timonen 1992	GC à 7 jours GM à 7 jours GM à 30 jours	100 % 83,3 % 72,2 %
van Heusden <i>et al.</i> , 1990	GC, de 6 à 10 jours GC, de 22 à 44 jours GM, de 6 à 10 jours GM, de 22 à 44 jours	81 % 86 % 98 % 74 %
van Heusden <i>et al.</i> , 1994	GM à 7 jours GM à 28 jours	82 % 75 %
Wooley et Higgins, 1995	GC, de 7 à 10 jours GM, de 7 à 10 jours	62 % 83 %

GC : guérison clinique, GM : guérison mycologique

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les propriétés pharmacologiques générales du fluconazole ont fait l'objet d'études *in vitro* et *in vivo*. Ce composé a été bien toléré par des rats après l'administration de courte durée de 2,5 et 5 mg/kg par voie orale ou intraveineuse. Le comportement normal des animaux n'a pas été tellement modifié, et on n'a observé aucun signe d'altération des diverses fonctions physiologiques, à part 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 d'aliments le premier jour après l'administration de la dose de 5 mg/kg par voie orale ou intraveineuse.

Chez la souris, le test de la tige tournante, épreuve conçue pour déceler tout effet sédatif ou myorelaxant, a révélé que le fluconazole, à raison de 5 mg/kg par voie orale, n'avait eu aucun effet de ce genre une heure après l'administration, mais avait entraîné une légère baisse de la capacité d'effort après 3 heures. Le fluconazole n'a pas modifié 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. À des concentrations allant jusqu'à 100 µM, le fluconazole n'a pas directement stimulé les muscles intestinaux ni démontré d'effet antimuscarinique ou antihistaminique sur un iléon prélevé chez le cobaye.

Des chats anesthésiés ont bien toléré des doses de fluconazole allant jusqu'à 5 mg/kg, administrées par voie intraveineuse. Le médicament a entraîné des altérations cardiovasculaires modérées et transitoires, mais l'état des animaux est revenu à la normale moins de 10 minutes après l'administration. Chez le chat, le fluconazole n'a pas exercé d'effets sympathomimétiques, cholinergiques ni ganglioplégiques. On a observé de légères modifications de la réponse cardiovasculaire à la norépinéphrine, à l'isoprotérénol, à l'histamine et à l'acétylcholine qui n'étaient pas assez prononcées ni assez constantes pour témoigner d'un effet direct du fluconazole sur les récepteurs sensibles à ces médicaments. En outre, le fluconazole n'a montré aucun effet antagoniste sur 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 altéré de façon importante le taux de sécrétion basale de l'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 chez une rate gavée de solution saline.

MICROBIOLOGIE

Le fluconazole est un antifongique polaire *bistriazolé* qui exerce un effet fongistatique *in vitro* contre diverses espèces de champignons, y compris les levures, et *in vivo* contre une vaste gamme de mycoses profondes et superficielles.

Comme les autres antifongiques azolés, le fluconazole semble plus efficace *in vivo* qu'*in vitro* contre la plupart des champignons. Qu'il ait été administré par voie orale ou intraveineuse, le fluconazole s'est montré efficace contre diverses mycoses provoquées chez l'animal de laboratoire. Il s'est montré efficace contre les mycoses opportunistes causées entre autres par le genre *Candida*, y compris la candidose profonde, ainsi que chez des animaux immunodéprimés;

par *Cryptococcus neoformans*, y compris les atteintes intracrâniennes; par le genre *Aspergillus*, y compris les infections profondes chez des animaux immunodéprimés; et par les genres *Microsporium* et *Trichophyton*. Le fluconazole s'est également révélé efficace contre les mycoses endémiques provoquées chez l'animal de laboratoire, y compris les infections causées par *Blastomyces dermatitidis*, par *Coccidioides immitis*, y compris les infections intracrâniennes, et par *Histoplasma capsulatum*, tant chez l'animal sain que chez l'animal immunodéprimé.

Études *in vitro*

Étant donné que les CMI (concentrations minimales inhibitrices) peuvent 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 ci-dessous).

CMI* moyenne (µg/mL) et valeurs extrêmes de la CMI du fluconazole pour divers champignons pathogènes en milieu de culture connu**

Souches	Nombre d'isolats	CMI du fluconazole	CMI (min.-max.)
<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>Microsporium canis</i>	4	9,4	6,25 - 12,5
<i>Microsporium 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

* À partir de 3 souches, on a calculé la moyenne géométrique des données obtenues.

** Il s'agit d'un milieu de culture *MEM Eagle* renfermant des sels *Earle*, une base carbonée pour levures et du tampon phosphate, à un pH de 7,5, avec ou sans gélose.

Études *in vivo*

Candidose vaginale chez les souris et les rates prédisposées à l'infection

Au cours d'une étude, on a provoqué une infection vaginale à *Candida albicans* chez des souris et des rates ovariectomisées. Les animaux avaient été prédisposés à l'infection par l'administration de benzoate d'œstradiol. L'infection a été traitée par une seule dose orale de fluconazole administrée immédiatement après l'infection (prophylaxie) ou une fois par jour durant 3 jours, 72 heures après l'infection (traitement). On a évalué l'efficacité du fluconazole en fonction des taux de guérison obtenus chez les animaux traités par rapport aux témoins non traités. Dans les deux modèles, soit les souris et les rates, le fluconazole (DE₅₀ de 2,7 et de 4,4 mg/kg, respectivement, chez la souris, et de 2,9 et de 2,1 mg/kg, respectivement, chez la rate) s'est révélé au moins 5 à 10 fois plus efficace que le kétoconazole (DE₅₀ de 32 et de plus de 50 mg/kg, respectivement, chez la souris, et de 32 et de 12,5 mg/kg, respectivement, chez la rate) pour le traitement de cette infection localisée.

Apparition d'une résistance et résistance croisée au fluconazole

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

On a observé un effet fongistatique important du fluconazole contre des souches de *Candida albicans* résistantes au kétoconazole chez des lapins en neutropénie; toutefois, les doses nécessaires étaient de l'ordre de 80 mg/kg. Dans une autre étude cependant, une souche de *Candida albicans* isolée chez un patient qui a subi une récurrence de candidose cutanéomuqueuse chronique au cours d'un traitement au kétoconazole a montré une résistance croisée 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* à tous les dérivés imidazolés et triazolés.

Cependant, les répercussions cliniques de toutes ces données n'ont pas encore été établies avec précision.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le fluconazole s'est montré très peu toxique après l'administration par voie orale d'une dose unique à des rats et à des souris mâles et femelles. Il n'y a eu aucune mort aux doses inférieures à 1000 mg/kg parmi les deux espèces. Les premiers signes cliniques observés étaient un manque de coordination et une baisse de l'activité et du rythme 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 des doses plus fortes, on a noté de l'ataxie, de l'apathie, de l'exophtalmie, un ptosis, du larmolement, de la salivation, 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 à l'occasion, jusqu'à 3 jours plus tard. Certains animaux ont subi des convulsions cloniques avant de mourir. L'administration d'une dose intraveineuse unique de fluconazole s'est révélée peu toxique. Aucune mort n'est survenue chez les souris mâles ou femelles à des doses de 200 mg/kg, chez les rats à des doses de 165 mg/kg ni chez les chiens à des doses de 100 mg/kg. Les signes cliniques ayant duré de 5 à 7 heures comprenaient l'ataxie, l'exophtalmie et une baisse de l'activité et du rythme respiratoire. Les chiens qui ont reçu une dose unique de 100 mg/kg par voie intraveineuse n'ont montré que des signes cliniques transitoires (ataxie, réduction des mouvements spontanés et du rythme respiratoire).

Toxicité subaiguë et chronique

Des études de toxicité subaiguë et chronique ont été menées après administration orale et intraveineuse du médicament à des souris, à des rats et à des chiens sur des périodes de 1, 3, 6 et 12 mois. Des études de toxicité d'une durée de 1 mois chez les souris et les chiens, à une dose variant entre 2,5 et 30 mg/kg, ont mis en évidence un effet toxique sur les organes cibles qui n'a pas eu d'incidence sur le taux de survie. On a administré ces mêmes doses au cours des études d'une durée de 6 mois, mais on les a légèrement réduites pour celle de 12 mois.

Chez les 3 espèces, on a constaté que le foie était la principale cible des effets toxiques du fluconazole. En effet, dans les études de 3 et 6 mois, on a mis en évidence une hausse de la concentration des aminotransférases dans le sang, une hausse du poids relatif du foie, ainsi que l'apparition d'une vacuolisation hépatique et d'une accumulation graisseuse dans le foie. Ces observations ont été plus fréquentes chez les mâles que chez les femelles. Les études de 12 mois effectuées chez des rats et des chiens ont confirmé les résultats obtenus à l'issue des études de 6 mois. Les altérations hépatiques chez les 3 espèces n'ont jamais été très marquées. En outre, chez les souris et les rats soumis à un traitement pendant 6 et 12 mois, respectivement, les altérations ont complètement disparu en l'espace de 3 mois après l'arrêt du médicament. Chez les 3 espèces, les fortes doses de fluconazole ont augmenté la concentration des isoenzymes du cytochrome P450 et ont entraîné une prolifération du réticulum endoplasmique lisse. La hausse du poids du foie semblait être causée en partie par une induction enzymatique et une hypertrophie d'adaptation.

On a également mené des études de 2 semaines et de 6 mois où le médicament a été administré par voie parentérale à des souris, à des rats et à des chiens. À l'issue des études chez les souris et les rats, on a constaté des altérations hépatiques bénignes, semblables à celles observées à l'issue des études sur le médicament administré par voie orale. Chez le rat, toutes les altérations ont diminué en l'espace de 2 mois après l'arrêt du traitement.

Cardiotoxicité

L'administration de fluconazole (30 mg/kg pendant 14 jours; concentration plasmatique moyenne : de 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 constaté une hausse de la tension artérielle et des pressions systolique et diastolique du ventricule gauche, ainsi qu'un allongement de l'intervalle QTc noté à

l'électrocardiogramme. Ces effets, qui n'ont pas été observés chez les animaux n'ayant reçu que les excipients, étaient proportionnels aux concentrations plasmatiques du médicament.

Carcinogénèse

Une étude de 24 mois a été effectuée chez des souris à des doses de 2,5, 5 et 10 mg/kg. La dose maximale a été déterminée en fonction des altérations hépatiques notées au cours de l'étude sur la toxicité de 6 mois. À toutes les doses, on a constaté un dépôt graisseux bénin dans le foie. Quelques cas d'hypertrophie centrolobulaire ont été observés chez les mâles à la suite de l'administration de doses de 5 et 10 mg/kg. Les seules tumeurs que l'on a décelées se sont produites de façon spontanée dans la lignée de souris ayant servi à l'étude, et leur fréquence n'était pas reliée au traitement.

Une étude 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. On a observé une accumulation graisseuse centrolobulaire chez les mâles à toutes les doses. On a noté également une hausse légère, mais significative sur le plan statistique, de la fréquence des adénomes hépatiques chez les rats mâles. Cette hausse était proportionnelle à la dose de fluconazole. On n'a observé aucun cas de carcinome hépatocellulaire chez les animaux à l'étude. La fréquence des adénomes hépatiques a également été plus élevée chez ces rats que chez les animaux témoins élevés sur place. On a également observé une baisse de la fréquence des fibroadénomes mammaires chez les femelles et des phéochromocytomes bénins de la médullosurrénale chez les mâles. Ces baisses étaient significatives sur le plan statistique.

On sait que le fluconazole, administré à fortes doses chez les rongeurs, altère l'équilibre biochimique des hormones sexuelles mâles et femelles. Une étude de longue durée sur des rats a démontré que le fluconazole réduit les concentrations de plusieurs stéroïdes, y compris la sécrétion ovarienne de 17- β -œstradiol chez les femelles, et qu'il entraîne une hausse du poids du placenta et une baisse du poids de l'utérus chez les femelles ainsi qu'une hausse du poids des testicules chez les mâles. À l'issue de cette étude à long terme sur le fluconazole administré à des rats, on a observé une modification de l'expression clinique des tumeurs, laquelle est une conséquence normale d'un tel déséquilibre hormonal.

Mutagenèse

Pour effectuer le test d'Ames, on a utilisé 4 souches différentes de *Salmonella* avec ou sans activation métabolique. On a évalué le taux de mutation ponctuelle dans le lymphome de souris (L5178Y) avec ou sans activation métabolique. On a également procédé à la recherche d'éléments mutagènes dans l'urine de souris ayant reçu du fluconazole par voie orale. On a effectué des études cytogénétiques *in vivo* sur la moelle osseuse de souris après l'administration d'une dose unique allant jusqu'à 600 mg/kg et après l'administration d'une dose de 80 mg/kg pendant 5 jours. Les études *in vitro* effectuées sur des lymphocytes humains ont porté sur des concentrations médicamenteuses allant jusqu'à 1000 μ g/mL. Le fluconazole n'a fait preuve d'aucun pouvoir mutagène à l'issue de ces épreuves.

Toxicité pour la reproduction et tératologie

Études sur la fertilité générale chez le rat (1^{re} et 3^e parties)

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

Tératologie chez le rat (2^e partie)

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

Dans une étude, on a administré des doses de 5, 10 et 20 mg/kg de fluconazole par voie orale à des femelles gravides, du 6^e au 15^e jour de la gestation. À toutes les doses, on n'a observé aucun signe de toxicité chez la mère ni chez l'embryon, ni aucun effet tératogène.

Au cours d'une deuxième étude, on a administré des doses orales de 5, 25 ou 125 mg/kg à des femelles gravides, du 7^e au 17^e jour de la gestation. On a observé une hausse du poids placentaire aux doses de 25 et 125 mg/kg ainsi que 3 cas d'adactylie (une malformation rare chez cette lignée), à la dose maximale. On a également observé une hausse de la fréquence de certaines variations anatomiques chez le fœtus : dilatation du bassin rénal et courbure de l'uretère à la dose maximale, et une hausse de la fréquence des côtes surnuméraires avec la dose la plus faible et la plus forte.

Dans une troisième étude, on a administré à des femelles gravides des doses de 25, 50, 100 ou 250 mg/kg de fluconazole par voie orale, du 6^e au 15^e jour de la gestation. On a observé une hausse du poids placentaire à partir de la dose de 50 mg/kg. Aux doses de 100 et 250 mg/kg, on a observé une hausse de la mortalité des embryons et diverses anomalies fœtales, comme 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. À toutes les doses, on a observé une hausse de la fréquence des côtes surnuméraires.

Lors d'une autre étude, on a administré du fluconazole par voie orale du 5^e au 15^e jour de la gestation, à raison de 80, 160 et 320 mg/kg. L'excipient employé (polyéthylène glycol, PEG-400) était différent de l'excipient utilisé dans les études précédentes sur le fluconazole. Il a eu des effets chez les femelles gravides (altération du poids corporel et de la consommation d'aliments) à toutes les doses, ainsi qu'un effet supplémentaire relié au médicament à la dose la plus élevée. À toutes les doses, le fluconazole a entraîné une augmentation du nombre de morts fœtales et des

foyers de résorption ainsi qu'une baisse du poids des ratons à la naissance. À la dose de 320 mg/kg, l'effet toxique chez la mère a été mis en évidence par une baisse de la consommation d'aliments et du gain pondéral. À toutes les doses, l'effet tératogène s'est manifesté par la présence de malformations viscérales et squelettiques multiples. La macroglossie, la brachygnathie et la fente palatine constituent les principales malformations dont la fréquence a augmenté après l'administration du fluconazole. 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 est survenue avec les doses égales ou supérieures à 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). À toutes les doses de fluconazole, on a observé une très forte fréquence d'apparition d'une 14^e côte rudimentaire, signe de perturbation de la croissance fœtale.

Tératologie chez les lapins (2^e partie)

Après avoir administré des doses de 5, 10 ou 20 mg/kg de fluconazole par voie orale à des lapines gravides du 6^e au 18^e jour de la gestation, on a observé comme unique effet une altération du gain de poids maternel aux doses moyenne et supérieure. On n'a noté aucun signe de toxicité fœtale ni d'effets tératogènes. Il y a eu une baisse du poids maternel aux doses de 25 et 75 mg/kg et une hausse du poids placentaire à la dose de 75 mg/kg. 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, alors qu'à la dose de 75 mg/kg, il y a eu trop peu de fœtus survivants pour permettre une évaluation valable de l'effet du médicament chez ces derniers.

Résumé sur les études tératologiques

Le fluconazole n'a pas entraîné de malformations fœtales à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg chez les lapins et à 50 mg/kg chez les rats. À ces doses, on a cependant observé chez la mère des effets toxiques et une altération hormonale. Les effets chez le fœtus aux doses plus élevées, ainsi que les effets sur la parturition aux doses de 10 mg/kg et plus, s'expliqueraient par la capacité du fluconazole d'abaisser le taux d'œstrogènes, propriété mise en évidence chez la rate.

Étude sur la période périnatale et post-natale (3^e partie) chez le rat

Des rates gravides ont reçu par voie intraveineuse des doses de 5, 20 ou 40 mg/kg du 17^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour après la mise bas. Cette étude confirme la tendance observée dans les études de la 1^{re} partie, soit un retard dans le déclenchement de la parturition. Ces troubles de la parturition ont entraîné une hausse du nombre de portées comportant des rejetons 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 moyenne et élevée.

Toxicologie – Études spéciales

- i. Compatibilité sanguine : La préparation de fluconazole dans une solution saline n'a pas entraîné d'hémolyse, de floculation, de précipitation ni de coagulation dans le plasma chez l'humain. Elle n'a pas non plus altéré l'agrégation plaquettaire.
- ii. Ototoxicité chez le rat : On a administré du fluconazole 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 à l'issue

de l'épreuve d'évaluation du réflexe de Preyer à 11 fréquences différentes, ni d'altération histopathologique de la cochlée.

- iii. Interaction avec l'AZT : On a administré des doses orales de 20 mg/kg de fluconazole 2 fois par jour à des rats en concomitance avec de l'AZT à raison de 40 mg/kg, 2 fois par jour pendant 5 jours. Cette association médicamenteuse a entraîné une légère hausse du taux sérique de sorbitol déshydrogénase, comme unique effet relié au médicament.

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 altèrent le métabolisme des stéroïdes. Les deux doses de fluconazole ont entraîné une baisse du taux d'œstradiol 3 heures après la dernière prise, mais seule la dose la plus élevée a eu cet effet 24 heures après son administration. Le kétoconazole a également fait baisser le taux d'œstradiol, mais seulement 3 heures après son administration, aux deux doses. Par ailleurs, le fluconazole a abaissé les taux de progestérone seulement à la dose la plus élevée après 24 heures, alors que le kétoconazole a entraîné cette baisse après 3 heures et 24 heures, aux deux doses.

En outre, on a évalué le taux d'inhibition *in vitro* de la synthèse de l'œstradiol dans une préparation à base de cellules ovariennes brisées, prélevées chez une rate gravide. La CI_{50} a été de 0,55 μ M pour le kétoconazole et de 8 à 10 μ M pour le fluconazole. Par conséquent, le fluconazole serait un inhibiteur beaucoup plus faible de la synthèse de l'œstradiol.

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

Aux concentrations de 5, 10 et 20 μ g/mL, le fluconazole 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 des blastophores de *Candida albicans* marqués à l'uridine tritiée. Cela laisse présumer que l'effet du fluconazole sur les mécanismes de la lyse microbienne par les granulocytes est minime, voire nul. Par contre, les concentrations de 10 et 20 μ g/mL de kétoconazole ont 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 blastophores de *Candida albicans* par les granulocytes humains *in vitro*.

De même, le fluconazole, à des concentrations de 0,25 à 8 μ g/mL, n'a eu que peu d'effet sur la prolifération des lymphocytes spléniques stimulés par la concanavaline A et les lipopolysaccharides chez la souris, d'après le taux de captation de la thymidine tritiée. Par contre, à des concentrations allant jusqu'à 8 μ g/mL, le kétoconazole a réduit de façon significative la captation de la thymidine tritiée en présence des deux mitogènes.

Effets sur les principales glandes endocrines

Même à la concentration maximale de 10 μ g/mL, le fluconazole n'a entraîné qu'une faible baisse 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).

respectivement), comparativement au kétoconazole qui a entraîné une baisse marquée (> 50 %) des deux modes de sécrétion.

De même, 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 et plus) a entraîné une telle inhibition. De même, les concentrations maximales de fluconazole (100 μM) n'ont entraîné qu'une faible inhibition (environ 23 %) de l'activité *in vitro* de la 11- β -hydroxylase dans les mitochondries des cellules surrénaliennes de rats, comparativement au kétoconazole (3 et 10 μM) qui 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 de rates a montré que le fluconazole est environ 20 fois moins puissant que le kétoconazole en tant qu'inhibiteur de l'aromatase ovarienne de la rate (CI_{50} de 1,4 μM et de 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 indésirables de nature endocrinienne chez l'humain ou d'inhiber le métabolisme des stéroïdes surrénaliens *in vivo*.

RÉFÉRENCES

1. Adetoro OO. Comparative trial of a single dose of fluconazole (150 mg) and a single intravaginal tablet of clotrimazole (500 mg) in the treatment of vaginal candidiasis. *Current Ther Res* 1990; 48:275-81.
2. Andersen GM et al. A comparison of a single-dose fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. Report of an international multicentre trial. *Br J Ob Gyn* 1989; 96:226-32.
3. Brammer KW, Farran PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 3):S318-26.
4. 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.
5. Foulds G, Brennan DR, Wajszczuk C, et al. Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid in humans. *J Clin Pharmacol* 1988;28(4):363-6.
6. 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.
7. 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.
8. Hanger DP, Jevons S, Shaw JT. Fluconazole and testosterone: *in vivo* and *in vitro* studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(5):646-8.
9. 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.
10. 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.
11. Kruger HU, Schuler U, Zimmerman R, et al. Absence of significant interaction of fluconazole with cyclosporin. *J Antimicrob Chemother* 1989;24(5):781-6.
12. Lind PO, Hurlen B, Olsen I. Fungal candidiasis treated with a new triazole, fluconazole. (abstract) *J Dent Res* 1988;67(4):770. (Abstract #157)
13. 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.
14. 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.
15. Smith KJ, Warnock DW, Kennedy CTC. Azole resistance in *Candida albicans*. *J Med Vet Mycol* 1986;24:133-44.
16. Mendling W et al. A clinical multicentre study comparing the efficacy and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. *Mycoses* 2004; 47:136-42.

17. Mikamo H et al. Comparative study of the Effectiveness of Oral Fluconazole and Intravaginal Clotrimazole in the Treatment of Vaginal Candidiasis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1995; 3: 7-11.
18. Mikamo H et al. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis. *Chemotherapy* 1998; 44: 364-8.
19. Multiple Study Group. Treatment of Vaginal Candidiasis with a Single Oral Dose of Fluconazole. *Eur J Microbio Infect Dis* 1988; 7(3): 364-7.
20. O-Prasertsawat P and Boulert A. Comparative study of fluconazole and clotrimazole for the treatment of vulvovaginitis. *Sexually Transm Dis* 1995; 22(4): 229-30.
21. Phillips RJM et al. An open multicentre study of the efficacy and safety of a single dose fluconazole 150mg in the treatment of vaginal candidiasis in general practice. *BJCP* 1990; 44(6): 219-222.
22. Sobel JD et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of *Candida* vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(4): 1263-8.
23. Tinonen H. Shorter Treatment for vaginal candidosis: comparison between single-dose oral fluconazole and three-day treatment with local miconazole. *Mycoses* 1992; 35: 317-20.
24. van Heusden AM et al. Single-Dose oral fluconazole versus single-dose topical miconazole for the treatment of acute vulvovaginal candidosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 417-22.
25. van Heusden AM et al. A randomized, comparative study of a single oral dose of fluconazole versus a single topical dose of clotrimazole in the treatment of vaginal candidosis among general practitioners and gynaecologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 123-7.
26. Woolley PD. Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconazole in vaginal candidiasis. *Brit J Clin Practice* 1995; 49:65-60.
27. Monographie de produit Diflucan One, Pfizer, Canada Inc. Date de révision : le 29 décembre 2017; Numéro de contrôle : 210117.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMATEUR
MYLAN-FLUCONAZOLE**

Fluconazole en capsules à 150 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de MYLAN-FLUCONAZOLE pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-FLUCONAZOLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MYLAN-FLUCONAZOLE est indiqué pour le traitement des infections vaginales à levures (une sorte de champignons). Il peut être pris à n'importe quel moment et n'importe où pour atténuer les démangeaisons, la sensation de brûlure et les pertes provoquées par ce type d'infection. MYLAN-FLUCONAZOLE, un médicament éprouvé en clinique, permet de guérir efficacement la plupart des infections vaginales à levures. Une seule dose suffit et elle commence à agir dans les 24 premières heures.

Qu'est-ce qu'une infection vaginale à levures?

Une infection à levures peut apparaître dans le vagin chaque fois que les levures y prolifèrent. Le vagin contient des bactéries et des levures. C'est normal. Cela dit, certaines circonstances peuvent entraîner une augmentation du nombre de levures, ce qui irrite les tissus du vagin et de son orifice.

Circonstances qui favorisent cette augmentation :

- une maladie;
- l'utilisation d'antibiotiques;
- des variations des concentrations hormonales;
- une grossesse;
- l'emploi de contraceptifs oraux (la pilule);
- la période précédant les règles;
- le diabète
- un temps chaud et humide;
- le port constant de protège-dessous;
- le port de vêtements trop moulants et qui ne respirent pas; le port de sous-vêtements de nylon, de bas-culotte et de maillots de bain ou de vêtements de sport mouillés; les savons parfumés, les bains moussants ou les produits pour douche vaginale peuvent irriter le vagin et en perturber l'équilibre normal.

Si vous êtes atteinte d'une infection vaginale à levures, vous devez vous abstenir d'avoir des relations sexuelles avec pénétration pour ne pas contaminer votre partenaire et aggraver votre inconfort. Si votre partenaire présente des démangeaisons, une rougeur ou une douleur aux organes génitaux, il doit consulter son médecin en mentionnant que

vous suivez un traitement contre une infection vaginale à levures.

Symptômes d'une infection vaginale à levures :

- augmentation des sécrétions vaginales;
- sécrétions généralement épaisses et collantes (grumeleuses, semblables à du fromage cottage), mais inodores;
- sécrétions qui irritent les tissus de la région vaginale;
- démangeaisons, rougeur et enflure de la région vaginale;
- parfois, apparition de taches rouges ou d'ulcères, surtout si la zone en question a été grattée;
- douleur dans le vagin;
- souvent, douleur pendant les rapports sexuels.

Les effets de ce médicament :

MYLAN-FLUCONAZOLE est un antifongique. Le fluconazole, son ingrédient actif, agit en freinant la croissance des champignons responsables des infections vaginales à levures.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous :

- êtes enceinte;
- essayez d'avoir un enfant;
- allaitez;
- êtes allergique au fluconazole, aux dérivés azolés qui y sont apparentés (par ex., le clotrimazole et le miconazole) ou aux autres ingrédients qui entrent dans sa composition; utilisez des médicaments contre les allergies (par ex., l'astémizole* et la terféndine*);
- prenez du cisapride*.

* non commercialisé au Canada

L'ingrédient médicinal :

Fluconazole à 150 mg (capsule à prendre par voie orale)

Les ingrédients non médicinaux importants :

Lactose monohydraté, fécule de maïs, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale, stéarate de magnésium; l'enveloppe de la capsule se compose de gélatine et de dioxyde de titane l'encre contient : gomme laque, propylène glycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir.

La présentation :

MYLAN-FLUCONAZOLE est offert en capsules de gélatine dure de couleur blanche portant les inscriptions « G » sur la coiffe et « FC 150 » sur le corps, imprimées en encre noire.

Chaque capsule renferme 150 mg de fluconazole; elle est présentée sous plaquette alvéolée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT D'UTILISER MYLAN-FLUCONAZOLE :

- s'il s'agit de votre première infection à levures;

- si vous avez souvent des infections vaginales;
- si vous êtes particulièrement exposée aux maladies transmises sexuellement, si vous avez plusieurs partenaires sexuels ou si vous changez souvent de partenaire;
- si vous êtes atteinte d'une maladie cardiaque;
- si vous devez l'administrer à un enfant âgé de moins de 12 ans.

Des cas d'avortement spontané du fœtus ou de malformations congénitales ont été signalés. S'il est possible que vous tombiez enceinte pendant votre traitement par ce médicament, vous devriez utiliser une méthode contraceptive sûre pendant environ 1 semaine après l'administration de la dose. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement par ce médicament.

Les infections à levures ne provoquent pas :

- de fièvre,
- de frissons,
- de douleurs abdominales,
- de nausées,
- de vomissements,
- de diarrhée,
- de douleur à la miction,
- de douleur inexplicable au bas du dos ou dans l'épaule,
- de pertes malodorantes.

Consultez votre médecin immédiatement si vous présentez ces symptômes, car ils pourraient annoncer une maladie plus grave.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

AVANT d'utiliser **MYLAN-FLUCONAZOLE**, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments, peu importe lesquels, mais surtout ceux qui servent au traitement des affections suivantes :

- VIH-sida (zidovudine);
- allergies (astémizole*, terfénadine*);
- asthme (théophylline);
- des antibiotiques (rifabutine, rifampine);
- des anticoagulants (warfarine ou d'autres médicaments semblables);
- diabète (glyburide, glipizide, tolbutamide);
- des diurétiques (hydrochlorothiazide);
- épilepsie (phénytoïne);
- des immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus);
- problèmes d'estomac (cimétidine, cisapride*);
- des sédatifs (midazolam, triazolam).
- des stéroïdes utilisés pour traiter les problèmes de peau, d'estomac, de sang ou de respiration (prednisone).

* non commercialisé au Canada

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Consultez votre médecin s'il s'agit de votre première infection à levures ou s'il s'agit d'une deuxième infection à levures en moins de 2 mois.

Posologie habituelle :

Adultes (12 ans et plus) : Prenez une seule capsule **MYLAN-FLUCONAZOLE** par la bouche, avec ou sans aliments, ou selon les directives de votre médecin. NE PRENEZ PAS plus d'une capsule pour traiter cette infection. Si vos symptômes ne se sont pas atténués après 3 jours et n'ont pas disparu après 7 jours, veuillez consulter votre médecin.

La suppression d'une infection à levures prend du temps. Même s'il suffit de prendre une seule dose de **MYLAN-FLUCONAZOLE**, ce médicament n'élimine pas l'infection en une seule journée; il faut savoir que le médicament continue d'agir durant plusieurs jours. La plupart des patientes peuvent s'attendre à ressentir un début de soulagement de leurs symptômes dans les 24 heures qui suivent la prise du médicament. Au fur et à mesure que **MYLAN-FLUCONAZOLE** exerce son effet sur l'infection, les symptômes s'atténuent graduellement et finissent par disparaître.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de **MYLAN-FLUCONAZOLE**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires le plus souvent observés pendant les études cliniques ont été les suivants : maux de tête, nausées, douleurs abdominales et diarrhée. La plupart des effets secondaires rapportés étaient d'intensité légère ou modérée.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires le plus souvent observés pendant les études cliniques ont été les suivants : maux de tête, nausées, douleurs abdominales et diarrhée. La plupart des effets secondaires rapportés étaient d'intensité légère ou modérée.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT IT

Conserver ce médicament à une température entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit intégrale, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : le 16 mai 2018



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca