

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

^{Pr}**TEVA-FLUCONAZOLE**

Comprimés de fluconazole

Comprimés de 50 mg et 100 mg, destinés à la voie orale

Norme Teva

Antifongique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
Canada
www.tevanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 24 août 2016

Date de révision :
Le 20 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274570

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11/2022
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	04/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE.....	2
---	-------------------

TABLE DES MATIÈRES	2
--	-------------------

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
---	-------------------

1 INDICATIONS	4
-------------------------------------	-------------------

1.1 Enfants (< 18 ans)	4
---	-------------------

1.2 Personnes âgées.....	4
--	-------------------

2 CONTRE-INDICATIONS	5
--	-------------------

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
---	-------------------

4.1 Considérations posologiques	5
---	-------------------

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
---	-------------------

4.4 Dose oubliée.....	7
---------------------------------------	-------------------

5 SURDOSAGE	8
-----------------------------------	-------------------

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
--	-------------------

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
--	-------------------

7.1 Cas particuliers	11
--	--------------------

7.1.1 Grossesse.....	11
--------------------------------------	--------------------

7.1.2 Allaitement.....	12
--	--------------------

7.1.3 Enfants.....	12
------------------------------------	--------------------

7.1.4 Personnes âgées.....	12
--	--------------------

8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
---	--------------------

8.1 Aperçu des effets indésirables	13
--	--------------------

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	13
---	--------------------

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	14
--	--------------------

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	15
--	--------------------

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	17
--	--------------------

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
--	--------------------

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
--	--------------------

9.4 Interactions médicament-médicament	18
--	--------------------

9.5	Interactions médicament-aliments	31
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales.....	31
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
10.1	Mode d'action	31
10.2	Pharmacodynamie	32
10.3	Pharmacocinétique	32
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	37
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	37
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		38
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	38
14	ESSAIS CLINIQUES	39
14.1	Plan des essais et démographie des études.....	39
14.2	Résultats d'étude	39
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	39
15	MICROBIOLOGIE	40
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	45
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	53
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Traitement

TEVA-FLUCONAZOLE (comprimés de fluconazole) est indiqué dans les cas suivants :

1. Les candidoses buccales et œsophagiennes. Le fluconazole est également efficace pour traiter les candidoses profondes 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 micro-organisme en cause. On peut amorcer le traitement avant l'obtention des résultats de cultures et des autres analyses de laboratoire. Cependant, une fois que l'on connaît les résultats, on doit modifier le traitement en conséquence.

Prophylaxie

TEVA-FLUCONAZOLE est indiqué 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.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Enfants (< 18 ans) : L'emploi de TEVA-FLUCONAZOLE n'est pas indiqué dans cette population de patients.

1.2 Personnes âgées

TEVA-FLUCONAZOLE a été bien toléré chez les patients de 65 ans ou plus.

Le fluconazole est éliminé principalement par la voie rénale, sous forme inchangée. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction

rénale, il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation de ce médicament, et en ajuster la dose en fonction de la clairance de la créatinine. Il peut être utile de surveiller la fonction rénale. 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 du traitement pour cause d'effets indésirables (4,3 %), comparativement à des patients plus jeunes (1,7 %).

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-FLUCONAZOLE (fluconazole) est contre-indiqué chez les patients qui se sont montrés hypersensibles au fluconazole, aux excipients du médicament ou à des composés apparentés aux azoles. Pour connaître la liste complète des ingrédients de ce médicament, reportez-vous à la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

L'administration concomitante de médicaments réputés pour allonger l'intervalle QT et métabolisés par le CYP3A4 – comme l'érythromycine, le pimozide et la quinidine – est contre-indiquée chez les patients recevant du fluconazole (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le fluconazole est bien absorbé après l'administration orale. Il est ensuite excrété dans l'urine, sous sa forme d'origine, principalement. 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 est d'environ 30 heures (de 20 à 50 heures).

On doit choisir la dose quotidienne et la voie d'administration de TEVA-FLUCONAZOLE en fonction du micro-organisme 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 sidatiques atteints de méningite cryptococcique ou de candidose buccale récurrente ont habituellement besoin d'un traitement d'entretien pour éviter les rechutes.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

DOSE RECOMMANDÉE CHEZ LES ADULTES (voir également [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

TRAITEMENT

Dose d'attaque

Le premier jour du traitement, l'administration d'une dose d'attaque équivalant à deux fois la dose quotidienne habituelle permet d'atteindre une concentration plasmatique près de l'état d'équilibre dès le deuxième jour. Chez les patients souffrant d'une infection aiguë, on recommande d'administrer, le premier jour, une dose d'attaque équivalant à deux fois la dose quotidienne; cependant, cette dose ne doit pas dépasser 400 mg chez l'adulte.

Lignes directrices recommandées en matière de traitement	
Indication	Chez l'adulte
Candidose buccale	100 mg 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.
Candidose profonde (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.
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.
Prévention des récurrences de méningite cryptococcique chez les sidatiques	200 mg 1 f.p.j.

PROPHYLAXIE CHEZ L'ADULTE

Pour prévenir la candidose chez les receveurs d'une greffe de moelle osseuse, la dose quotidienne recommandée pour TEVA-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/mm³), on devrait amorcer le traitement prophylactique par TEVA-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 1000 cellules/mm³.

POSOLOGIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RÉNALE

Adultes

Le fluconazole est éliminé principalement par la voie rénale, sous forme inchangée. Chez les patients en dysfonction 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 être administrée conformément au tableau suivant :

Dose quotidienne		
<u>Clairance de la créatinine</u> <u>(mL/min)</u>	<u>Clairance de la créatinine</u> <u>(mL/s)</u>	<u>Fraction de la dose</u> <u>recommandée (%)</u>
> 50	> 0,83	100
21 – 50 (sans dialyse)	0,35 – 0,83 (sans dialyse)	50
11 – 20 (sans dialyse)	0,18 – 0,34 (sans dialyse)	25
Hémodialyse	Hémodialyse	100 après chaque séance d'hémodialyse

Les patients dialysés doivent recevoir la totalité de la dose recommandée après chaque hémodialyse; la dose doit par contre être réduite en fonction de la clairance de la créatinine les jours où les patients ne sont pas dialysés.

Dans les cas où l'on ne connaît 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.

Calcul de la clairance de la créatinine

mL/min

mL/s

$$\text{Hommes : } \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100mL)}}$$

$$\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{50 \times \text{créatinine sérique (mcmol/L)}}$$

$$\text{Femmes : } 0,85 \times \text{la formule ci-dessus}$$

$$0,85 \times \text{la formule ci-dessus}$$

4.4 Dose oubliée

En cas d'oubli, la dose omise doit être prise dès que possible. Toutefois, si l'heure de la prochaine dose approche, il faut laisser tomber la dose omise et retourner à l'horaire habituel. Le patient ne pas prendre de dose double.

5 SURDOSAGE

L'administration de charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé. On recommande de prendre des mesures générales de soutien.

Symptômes : On a rapporté des cas de surdose de fluconazole qui s'accompagnaient d'hallucinations et d'un comportement paranoïde.

Traitement : En cas de surdosage, un traitement symptomatique peut suffire (mesures de soutien et lavage d'estomac, 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 : apathie, ataxie, hypoventilation (respiration courte), ptosis, larmolement, ptialisme, incontinence urinaire et cyanose. La mort a parfois été précédée de convulsions cloniques.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 50 mg, 100 mg	AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium (base d'hydroxyde d'aluminium), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrogénophosphate de calcium anhydre, polyvidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Description

TEVA-FLUCONAZOLE à 50 mg est offert en comprimés roses, trapézoïdes, gravés « N » d'un côté et « 50 » de l'autre côté, contiennent 50 mg de fluconazole. Offerts en flacons de 100.

TEVA-FLUCONAZOLE à 100 mg est offert en comprimés roses, trapézoïdes, gravés « N » d'un côté et « 100 » de l'autre côté, contiennent 100 mg de fluconazole. Offerts en flacons de 50.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Anaphylaxie

On a rapporté de rares cas d'anaphylaxie.

Systeme cardiovasculaire

Prolongation 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 (*voir [10.3 Pharmacocinétique – Prolongation de l'intervalle QT](#) et [9.4 Interaction médicament-médicament – Amiodarone et Médicaments entraînant une prolongation de l'intervalle QTc](#)*). 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 concernent 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. Les patients atteints d'hypokaliémie et d'insuffisance cardiaque avancée courent un risque accru d'arythmie ventriculaire et de torsades de pointes menaçant le pronostic vital. Des troubles du rythme cardiaque sont plus susceptibles de se produire lors de l'administration concomitante d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT, comme certains antiarythmiques, antihistaminiques, psychotropes et antibactériens. Il faut faire preuve de prudence et exercer une surveillance étroite si de tels agents sont administrés ensemble (*voir [10.3 Pharmacocinétique – Prolongation de l'intervalle QT](#) ainsi que [9.4 Interaction médicament-médicament – Amiodarone et Médicaments entraînant une prolongation de l'intervalle QTc](#)*).

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le fluconazole à des patients prédisposés aux troubles du rythme cardiaque (*voir [9.4 Interaction médicament-médicament – Médicaments entraînant une prolongation de l'intervalle QTc](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*).

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Toute personne qui conduit un véhicule ou qui utilise des machines doit tenir compte du fait que le médicament peut parfois causer des étourdissements ou des crises convulsives.

Système endocrinien et métabolisme

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* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Médicaments métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP3A4

Le fluconazole exerce une inhibition modérée sur le CYP2C9 et le CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP2C19. Les patients qui reçoivent du fluconazole et des médicaments à intervalle thérapeutique étroit métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP3A4 devraient faire l'objet d'une surveillance particulière (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Il convient d'administrer le fluconazole avec prudence en présence de dysfonction hépatique.

Lésion hépatique : On a associé le 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, la durée du traitement, le sexe ou l'âge du patient. Sauf exception, l'hépatotoxicité du fluconazole s'est révélée réversible avec 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 TEVA-FLUCONAZOLE dès l'apparition de tout signe ou symptôme d'atteinte hépatique attribuable à TEVA-FLUCONAZOLE.

Fonction rénale

Il convient d'administrer le fluconazole avec prudence en présence de dysfonction rénale (*voir* [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

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

Sensibilité/Résistance

Surinfections

On a rapporté des cas de surinfections par des espèces du genre *Candida* autres que *C. albicans*, lesquelles sont souvent dotées d'une sensibilité réduite (*C. glabrata*) ou d'une résistance au fluconazole (p. ex. *C. krusei*, *C. auris*). En pareils cas, il peut être nécessaire d'administrer un autre antifongique.

Candidose : Des études ont révélé une prévalence croissante des infections par des espèces du genre *Candida* autres que *C. albicans*. Ces espèces présentent souvent une résistance (p. ex., *C. krusei* et *C. auris*) ou une sensibilité réduite (*C. glabrata*) au fluconazole. De telles infections pourraient nécessiter l'administration d'un autre traitement antifongique à la suite d'un échec thérapeutique. Les prescripteurs doivent donc prendre en considération la prévalence de la résistance au fluconazole de diverses espèces de *Candida* (voir [15 MICROBIOLOGIE](#)).

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

Peau

Dermatologie : On a rapporté de rares cas d'atteinte cutanée exfoliative durant le traitement par le fluconazole. Des cas de toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS, de l'anglais *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ont été signalés.

Chez les patients atteints d'une grave affection sous-jacente (principalement le sida et le cancer), ces atteintes n'ont eu une issue fatale qu'en de rares occasions. Par conséquent, les patients qui présentent une éruption cutanée au cours d'un traitement par TEVA-FLUCONAZOLE doivent faire l'objet d'une étroite surveillance; on devra interrompre le traitement si les lésions évoluent.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Il ne faut pas utiliser TEVA-FLUCONAZOLE durant la grossesse, sauf si la patiente présente une infection fongique grave ou potentiellement mortelle et que les bienfaits éventuels du

traitement par TEVA-FLUCONAZOLE l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé. Si la patiente utilise le médicament pendant la grossesse ou si elle tombe enceinte pendant le traitement, elle doit être informée des risques auxquels le fœtus est exposé.

Des cas ainsi que des études d'observation semblent indiquer un risque accru d'avortement spontané et d'anomalies congénitales qui ont été signalés en lien avec la prise d'une dose unique ou de doses multiples de fluconazole aussi faibles que 150 mg durant le premier trimestre de la grossesse.

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 trois mois.

On a signalé des cas d'anomalies congénitales rares et typiques chez des enfants dont les mères avaient reçu des doses élevées de fluconazole (de 400 à 800 mg/jour) pendant une grande partie ou la totalité du premier trimestre de grossesse. Les anomalies notées étaient les suivantes : brachycéphalie, faciès anormal, développement anormal de la voûte crânienne, fente palatine, incurvation du fémur, côtes anormalement minces et os anormalement longs, arthrogrypose et cardiopathie congénitale.

Les anomalies signalées sont comparables à celles que les études réalisées chez des animaux ont mises en évidence (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

Le fluconazole passe dans le lait maternel et s'y retrouve à une concentration semblable à sa concentration plasmatique, raison pour laquelle son administration n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'emploi de TEVA-FLUCONAZOLE n'est pas indiqué dans cette population de patients.

7.1.4 Personnes âgées

Des patients âgés de plus de 65 ans ont bien toléré TEVA-FLUCONAZOLE.

Le fluconazole est éliminé principalement par la voie rénale, sous forme inchangée. Étant donné qu'une altération de la fonction rénale est plus probable chez la personne âgée, il faut faire preuve de prudence et ajuster la posologie en fonction de la clairance de la créatinine. Il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Lors d'essais cliniques menés chez plus de 4 000 patients qui ont 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 traités à cause des effets indésirables et chez 1,3 %, à cause d'anomalies des résultats d'analyses de laboratoire.

On a observé une plus grande fréquence d'effets indésirables chez les sujets 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 de patients ayant abandonné le traitement à cause des effets indésirables a été similaire dans les 2 groupes (1,5 %).

Les effets indésirables les plus graves observés lors des essais cliniques avec le fluconazole ont été les suivants :

1. les atteintes cutanées exfoliatives, et
2. la nécrose hépatique.

Étant donné que la plupart des patients souffraient d'une maladie sous-jacente grave (principalement de sida et de cancer), pour laquelle ils recevaient de nombreux médicaments pouvant exercer un effet hépatotoxique ou entraîner 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

La liste ci-dessous regroupe les effets indésirables reliés au traitement qui se sont manifestés à une fréquence de 1 % ou plus chez les 4 048 sujets ayant reçu du fluconazole pendant 7 jours ou plus au cours des études cliniques :

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

Atteinte dermatologique : éruption cutanée (1,8 %)

Appareil digestif : douleur abdominale (1,7 %), diarrhée (1,5 %), nausées (3,7 %) et vomissements (1,7 %)

Troubles hépatobiliaires : augmentation des taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase ou de la phosphatase alcaline sanguine

Chez les patientes recevant une seule dose pour une candidose vaginale

Au cours d'études cliniques comparatives réalisées aux États-Unis, 448 femmes présentant une candidose vaginale ont été traitées au moyen d'une dose unique de 150 mg de fluconazole. Le taux global de manifestations indésirables possiblement imputables au fluconazole s'est établi à 26 %. Chez les 422 patientes traitées par un témoin actif, ce taux était de 16 %. Les effets indésirables du traitement signalés le plus souvent par les patientes ayant reçu une dose de 150 mg de fluconazole pour le traitement d'une vaginite étaient les suivants : céphalées (13 %), nausée (7 %) et douleurs abdominales (6 %). Autres effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patientes : diarrhée (3 %), dyspepsie (1 %), étourdissements (1 %) et dysgueusie (1 %). La plupart des effets indésirables signalés étaient légers ou modérés. De rares cas d'œdème angioneurotique et de réaction anaphylactique ont été signalés depuis la mise sur le marché du produit.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

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

Peau et annexes cutanées : prurit, urticaire et éruption iatrogène.

Appareil locomoteur : myalgie.

Systèmes nerveux central et périphérique : convulsions, étourdissements, paresthésies, tremblements, vertiges et crises épileptiques.

Système nerveux autonome : sécheresse de la bouche et hausse de la sudation.

Psychisme : insomnie et somnolence.

Appareil digestif : anorexie, constipation, dyspepsie et flatulence.

Foie et voies biliaires : cholestase, augmentation de la bilirubinémie et ictère.

Appareil sensoriel : dysgueusie.

Hématopoïèse : anémie.

Autres : fatigue, malaise, asthénie et fièvre.

Réactions immunitaires : on a rapporté de rares cas d'anaphylaxie.

Système hépatobiliaire : Tant au cours des essais cliniques qu'après la commercialisation du fluconazole, on n'a signalé que de rares cas de réactions hépatiques graves en cours de traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), qui allaient d'une légère élévation transitoire des taux de transaminases à la mort, en passant par l'hépatite clinique, la cholostase et l'insuffisance hépatique fulminante. Les réactions hépatiques fatales se sont surtout produites chez des patients ayant une maladie sous-jacente grave (principalement le sida ou le cancer) et prenant souvent plusieurs médicaments en concomitance. Les réactions hépatiques passagères, y compris l'hépatite et l'ictère, se sont produites chez des patients ne présentant aucun autre facteur de risque connu. Dans chacun de ces cas, la fonction hépatique a repris son état initial à l'arrêt du traitement par le fluconazole.

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

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 du plasma en aminotransférases n'était fonction ni de l'âge du patient ni de la voie d'administration (voies orale ou intraveineuse). Cependant, on a observé qu'elle était supérieure chez les patients qui recevaient fluconazole en concomitance avec un ou plusieurs des médicaments suivants : rifampine, phénytoïne, isoniazide, acide valproïque ou un hypoglycémiant oral. De plus, on a constaté que les hausses d'importance clinique étaient plus fréquentes chez les patients qui présentaient déjà une élévation de l'ASAT ou de l'ALAT supérieure à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale ($> 3 \times \text{l.s.n.}$) au moment de leur admission à l'étude (valeur initiale); chez ceux qui ont fait une hépatite à un moment ou l'autre au cours de l'étude et chez ceux qui étaient alcooliques. La fréquence globale des hausses du taux sérique de transaminases jusqu'à des valeurs dépassant 8 fois la limite supérieure de la normale était d'environ 1 %, chez les patients traités par le fluconazole au cours des essais cliniques (voir Tableau 1).

Tableau 1

CONSTANTES BIOLOGIQUES	N ^{BRE} * DE PATIENTS	TAUX GLOBAL D'ANOMALIES	N ^{BRE} DE PATIENTS	TAUX GLOBAL D'ANOMALIES
		VALEUR INITIALE $> 3 \times \text{LSN}$		VALEUR INITIALE $> 3 \times \text{LSN}$
ASAT	53	9,4	3 007	4,2
ALAT	65	3,1	2 874	4,8

CONSTANTES BIOLOGIQUES	N ^{BRE} * DE PATIENTS	TAUX GLOBAL D'ANOMALIES	N ^{BRE} DE PATIENTS	TAUX GLOBAL D'ANOMALIES
		CAS D'HÉPATITE		ABSENCE D'HÉPATITE
ASAT	160	10,6	2 900	3,9
ALAT	140	11,4	2 799	4,4
		ALCOOLISME		ABSENCE D'ALCOOLISME
ASAT	42	9,5	3 018	4,2
ALAT	40	10,0	2 899	4,7
		TRAITEMENT PAR LE FLUCONAZOLE I.V.		AUCUN TRAITEMENT PAR LE FLUCONAZOLE I.V.
ASAT	144	5,6	2 916	4,2
ALAT	139	5,0	2 800	4,7
		ÂGÉS DE ≥ 65 ANS		ÂGÉS DE < 65 ANS
ASAT	277	4,3	2 783	4,3
ALAT	258	3,9	2 681	4,8

*À NOTER : On a inclus dans ce tableau uniquement les patients chez qui on a déterminé les constantes biologiques au début de l'étude et au cours du traitement.

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 : hémoglobinémie (0,5 %), numération leucocytaire (0,5 %) et numération plaquettaire (0,6 %).

Une variation des résultats de l'exploration fonctionnelle rénale et hématologique, ainsi que des anomalies hépatiques (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*) ont été observées chez certains patients durant un traitement par le fluconazole et des agents de comparaison — en particulier chez ceux qui souffraient d'une maladie sous-jacente grave comme le sida ou le cancer —, mais la portée clinique de ces phénomènes et leur éventuel lien avec le traitement n'ont pas été établis avec certitude.

Durant deux essais comparatifs visant à évaluer l'efficacité du fluconazole pour la prévention des récurrences de méningite cryptococcique, on a observé une augmentation statistiquement significative de la médiane des taux d'AST (SGOT) par rapport à la valeur initiale (qui variait entre 30 et 41 UI/L dans un essai, et entre 34 et 66 UI/L dans l'autre). La fréquence globale des hausses du taux sérique de transaminases jusqu'à des valeurs dépassant 8 fois la limite supérieure de la normale était d'environ 1 % chez les patients traités par le fluconazole au cours des essais cliniques. Ces élévations se sont produites chez des patients atteints d'une maladie sous-jacente grave, principalement le sida ou le cancer, qui, pour la plupart, prenaient plusieurs médicaments en concomitance dont bon nombre étaient clairement hépatotoxiques. La fréquence d'élévation anormale des taux de transaminases était plus importante chez les patients qui, outre le fluconazole, prenaient au moins l'un des médicaments suivants : rifampine, phénytoïne, isoniazide, acide valproïque et sulfamides hypoglycémifiants oraux.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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).

Système cardiovasculaire : allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Prolongation de l'intervalle QT](#)).

Organisme entier : asthénie, fatigue, fièvre, malaise et urticaire.

Système nerveux central : crises convulsives, étourdissements.

Maladies congénitales et génétiques : anomalies congénitales (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Grossesse](#))

Peau et annexes cutanées : alopécie, pustulose exanthématique aiguë généralisée, œdème du visage, atteintes cutanées exfoliatives, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante suraiguë, dermatite exfoliative (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), éruption iatrogène incluant les éruptions fixes d'origine médicamenteuse, sudation accrue et toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (ou syndrome DRESS) (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau](#)).

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Appareil digestif : cholostase, xérostomie, lésions hépatocellulaires, dyspepsie et vomissements.

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

Système immunitaire : rares cas d'anaphylaxie se manifestant par un œdème angioneurotique, un œdème du visage et un prurit.

Foie et voies biliaires : hépatotoxicité, rarement mortelle, insuffisance hépatique, nécrose hépatocellulaire, hépatite et lésions hépatocellulaires.

Métabolisme : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie et hypokaliémie.

Appareil locomoteur : myalgie.

Système nerveux : tremblements, insomnie, paresthésie, somnolence et vertige.

Organes sensoriels : dysgueusie.

Troubles prénataux, périnataux et puerpéraux : avortement spontané (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Grossesse](#))

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le fluconazole exerce une inhibition modérée sur le CYP2C9 et le CYP3A4 (isoenzymes du cytochrome P₄₅₀). Le fluconazole est également un inhibiteur puissant du CYP2C19.

À part les interactions observées ou documentées et mentionnées ci-après, il est possible que la concentration plasmatique d'autres composés métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP3A4 augmente si ces derniers sont administrés avec du fluconazole. Il convient donc d'utiliser avec prudence de telles associations et de surveiller attentivement l'état des patients. L'inhibition des enzymes persiste pendant 4 à 5 jours après l'interruption du traitement par le fluconazole, vu la longue demi-vie de ce dernier.

9.4 Interactions médicament-médicament

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 :

Abrocitinib

L'exposition à la fraction active de l'abrocitinib a été 2,5 fois plus élevée (et celle à l'abrocitinib 4,8 fois plus élevée) en présence de fluconazole (inhibiteur puissant du CYP2C19 et modéré du CYP2C9 et du CYP3A4) que lorsque l'abrocitinib a été administré seul. L'administration concomitante d'abrocitinib et de fluconazole n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante de ces produits est jugée nécessaire du point de vue clinique, il faut alors réduire la dose d'abrocitinib de la manière décrite dans les renseignements thérapeutiques sur l'abrocitinib et user de la prudence qui convient.

Alcaloïdes de la pervenche

Bien que l'association n'ait pas fait l'objet d'études, on croit que le fluconazole pourrait accroître le taux plasmatique des alcaloïdes de la pervenche (comme la vincristine et la vinblastine) et engendrer ainsi une neurotoxicité, probablement par inhibition du CYP3A4. La

prudence s'impose, et l'on doit surveiller l'apparition d'une toxicité plus marquée des alcaloïdes de la pervenche.

Alfentanil

Au cours d'une étude, on a observé une diminution de la clairance et du volume de distribution ainsi qu'une prolongation du $t_{1/2}$ de l'alfentanil à la suite d'un traitement concomitant par le fluconazole. Ce résultat est probablement attribuable à l'inhibition du CYP3A4 par le fluconazole. Un ajustement de la dose de l'alfentanil pourrait être nécessaire

Amiodarone

L'administration concomitante de fluconazole et d'amiodarone peut accentuer l'allongement de l'intervalle QT. La prudence s'impose si l'emploi concomitant de ces deux agents est nécessaire, surtout si la dose de fluconazole est forte (800 mg).

Amitriptyline/nortriptyline

Le fluconazole amplifie l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. Il est conseillé de mesurer les taux de 5-nortriptyline ou de 5-amitriptyline au début d'une association avec le fluconazole, puis une semaine plus tard. Modifier la dose de l'amitriptyline ou de la nortriptyline au besoin.

Amphotéricine B

L'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B à des souris infectées dont le système immunitaire était normal ou affaibli a donné les résultats suivants : léger effet antifongique additif dans les cas d'infection générale par *Candida albicans*, aucune interaction dans les cas d'infection intracrânienne par *Cryptococcus neoformans* et antagonisme des deux agents dans les cas d'infection générale par *Aspergillus fumigatus*. On ignore la portée clinique de ces résultats.

Antiacide

L'administration d'une suspension d'oxyde d'aluminium et d'hydroxyde de magnésium (20 mL) immédiatement avant l'administration d'une dose unique de 100 mg de fluconazole chez 14 volontaires de sexe masculin en bonne santé n'a pas eu d'effet sur l'absorption ou l'élimination du fluconazole.

Anticoagulants coumariniques ou dérivés de l'indanedione^s

Le temps de prothrombine peut augmenter chez les patients recevant du fluconazole en concomitance avec des anticoagulants coumariniques ou des dérivés de l'indanedione. Depuis le lancement du produit, comme dans le cas de certains 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. Un ajustement de la dose de ces anticoagulants pourrait être nécessaire. On recommande de surveiller étroitement le temps de

prothrombine chez les patients recevant fluconazole et l'anticoagulant coumarinique ou dérivé de l'indanedione.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

La C_{max} et l'ASC du flurbiprofène ont augmenté de 23 % et de 81 %, respectivement, à la suite de l'administration concomitante de cet agent et du fluconazole, par rapport aux valeurs obtenues avec le flurbiprofène seul. De même, la C_{max} et l'ASC de l'énantiomère actif [S(+)] de l'ibuprofène ont augmenté de 15 % et de 82 %, respectivement, à la suite de l'administration concomitante du fluconazole et d'un mélange racémique d'ibuprofène (400 mg), par rapport aux valeurs obtenues avec ce dernier seul.

Bien que des études n'aient pas été réalisées à ce sujet, on a constaté que le fluconazole peut accroître l'exposition générale aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) métabolisés par le CYP2C9 (comme le naproxène, le lornoxicam, le méloxicam et le diclofénac). On recommande de surveiller fréquemment l'apparition d'effets indésirables et toxiques dus aux AINS. Un ajustement de la dose des AINS pourrait être nécessaire.

Azithromycine

On a réalisé une étude ouverte avec triple permutation et répartition aléatoire auprès de 18 sujets sains, afin d'évaluer l'effet d'une dose unique de 1 200 mg d'azithromycine administrée par voie orale sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 800 mg de fluconazole administrée par voie orale, ainsi que les effets du fluconazole sur la pharmacocinétique de l'azithromycine. On n'a noté aucune interaction importante d'ordre pharmacocinétique entre les deux agents.

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 on entreprend un traitement concomitant par le fluconazole et une benzodiazépine à courte durée d'action métabolisée par le cytochrome P₄₅₀, on doit envisager de réduire la dose de benzodiazépine et exercer une surveillance adéquate des patients.

Le fluconazole accroît l'ASC du triazolam (dose unique) d'environ 50 %, la C_{max} de 20 à 32 %, et le $t_{1/2}$ de 25 à 50 %, parce qu'il inhibe la biotransformation de cet agent. Un ajustement de la dose du triazolam pourrait s'imposer.

Carbamazépine

Le fluconazole inhibe la biotransformation de la carbamazépine : on a observé une augmentation de 30 % de la concentration sérique de carbamazépine. Il y a donc risque de voir

apparaître les effets toxiques de la carbamazépine. Un ajustement de la dose de la carbamazépine pourrait s'imposer, selon les concentrations mesurées ou les effets observés.

Célécoxib

Au cours d'un traitement concomitant par le fluconazole (200 mg/jour) et le célécoxib (200 mg), on a observé une augmentation de 68 % de la C_{max} et de 134 % de l'ASC du célécoxib. Il pourrait s'avérer nécessaire de réduire de moitié la dose de célécoxib lors d'un traitement concomitant par le fluconazole. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue du célécoxib ainsi que des effets indésirables de ce dernier.

Cimétidine

L'absorption du fluconazole pris par voie orale ne semble pas affectée 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 affecté la biodisponibilité ni la pharmacocinétique du fluconazole chez 24 volontaires sains de sexe masculin.

Contraceptifs oraux

Deux études de pharmacocinétique portant sur un contraceptif oral combiné et comportant l'administration de doses multiples de fluconazole ont été réalisées. On n'a relevé aucun effet pertinent sur les taux d'hormones lorsque la dose de fluconazole était de 50 mg; toutefois, à 200 mg de fluconazole par jour, on observait une augmentation de l'ASC de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel de 40 % et de 24 %, respectivement. Ainsi, la prise multiple de telles doses de fluconazole risque peu de nuire à l'efficacité du contraceptif oral combiné.

On a donné une seule dose de contraceptifs oraux avant et après l'administration par voie orale de 50 mg fluconazole 1 fois par jour pendant 10 jours à 10 femmes en bonne santé. On n'a pas relevé de variation significative de l'ASC de l'éthinylœstradiol ou du lévonorgestrel après l'administration de 50 mg de 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 %).

Dans une deuxième étude, durant deux périodes de 10 jours, 25 femmes en santé ont reçu des doses quotidiennes de 200 mg de fluconazole ou d'un placebo. Un intervalle de 1 mois séparait les deux périodes de traitement; toutes les femmes ont reçu 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 % (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.

Au cours d'une troisième étude, on a évalué l'interaction éventuelle résultant de l'administration d'une dose de 300 mg de fluconazole, 1 fois par semaine, à 21 femmes en santé prenant un contraceptif oral à base d'éthinylœstradiol et de noréthindrone. Durant cette étude comparative avec placebo, à double insu, avec répartition aléatoire et double permutation portant sur trois cycles de prise des contraceptifs oraux, le fluconazole a occasionné une légère augmentation de l'ASC moyenne de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone, par rapport au placebo : elle était de l'ordre de 24 % (IC à 95 % : 18-31 %) et de 13 % (IC à 95 % : 8-18 %), respectivement. Par rapport au placebo, le fluconazole n'a pas causé de diminution des valeurs individuelles de l'ASC de l'éthinylœstradiol. Quant aux valeurs individuelles de l'ASC de la noréthindrone, elles ont diminué très légèrement (de moins de 5 %) chez 3 des 21 sujets à la suite du traitement par le fluconazole.

Cyclophosphamide

L'association du cyclophosphamide et du fluconazole entraîne une augmentation de la bilirubinémie et de la créatininémie. On peut y recourir, en gardant toutefois à l'esprit la possibilité de tels phénomènes. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue du cyclophosphamide.

Cyclosporine

Le fluconazole peut augmenter de façon significative les taux et l'ASC de la 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 fluconazole et de la cyclosporine. Cette association peut être utilisée, à condition de réduire la dose de la cyclosporine en fonction de la concentration de cyclosporine observée.

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 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 % ± 48 % (min.-max. : -5 % à 133 %), et celle de la C_{min} , de 157 % ± 96 % (min.-max. : 33 % à 360 %). La baisse de la clairance orale apparente a été de 45 % ± 15 % (min.-max. : -15 % à -60 %).

Fentanyl

Un cas de décès ayant pu résulter d'une interaction entre le fentanyl et le fluconazole a été signalé. L'auteur a imputé le décès à une intoxication par le fentanyl. Par ailleurs, au cours d'une étude croisée à répartition aléatoire réalisée auprès de 12 volontaires sains, on a constaté que le fluconazole retardait considérablement l'élimination du fentanyl. Une concentration élevée de fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire. Il importe d'être à l'affût d'effets indésirables graves tels que la dépression respiratoire.

Halofantrine

Le fluconazole peut accroître la concentration plasmatique de l'halofantrine parce qu'il inhibe le CYP3A4. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue de l'halofantrine.

Hydrochlorothiazide

Au cours d'une étude sur les interactions d'ordre pharmacocinétique, on a constaté une augmentation de 40 % de la concentration plasmatique du fluconazole chez des volontaires sains traités par cet agent qui avaient reçu en concomitance des doses multiples d'hydrochlorothiazide. Un effet de cette ampleur ne devrait pas commander de modification de la dose du fluconazole chez les patients prenant des diurétiques en concomitance.

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

Hypoglycémiant oraux

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. Lorsqu'on administre fluconazole en association avec ces agents ou avec d'autres hypoglycémiant oraux de la classe des sulfamides, on doit donc surveiller étroitement la glycémie et modifier au besoin la dose de l'hypoglycémiant.

Les effets du fluconazole sur la pharmacocinétique de trois sulfamides hypoglycémiant oraux, 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 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 fluconazole (47,8 %), et 9 des 22 sujets ayant reçu un placebo (40,1 %) ont souffert de symptômes d'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 hausses 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.

Ibrutinib

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme le fluconazole augmentent les concentrations plasmatiques d'ibrutinib et peuvent accroître le risque de toxicité. Si une telle association médicamenteuse ne peut être évitée, la dose d'ibrutinib doit être réduite selon les recommandations de la monographie et le traitement doit faire l'objet d'une étroite surveillance clinique.

Inhibiteurs calciques

Certains inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole peut accroître l'exposition générale aux inhibiteurs calciques. Il est recommandé de vérifier souvent l'apparition d'effets indésirables.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

On observe une augmentation dose-dépendante du risque de myopathie et de rhabdomyolyse lorsque le fluconazole est administré à des patients prenant un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase métabolisé par le CYP3A4 – comme l'atorvastatine et la simvastatine – ou par le CYP2C9 – comme la fluvastatine (diminution du métabolisme hépatique des statines). Si un

traitement concomitant est absolument nécessaire, il importe d'être à l'affût des symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et de surveiller les taux de créatine kinase. Il faut mettre fin au traitement par inhibiteur de l'HMG-CoA réductase si on observe une hausse marquée du taux de créatine kinase ou qu'on suspecte ou confirme la présence d'une myopathie/rhabdomyolyse. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase de la manière décrite dans les renseignements thérapeutiques des statines.

Ivacaftor (seul ou en association avec d'autres médicaments de la même classe thérapeutique)

L'administration concomitante du fluconazole et de l'ivacaftor, un potentialisateur du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR, de l'anglais *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), a multiplié par 3 l'exposition à l'ivacaftor. Il faut réduire la dose de l'ivacaftor (qu'il soit administré seul ou en association) de la façon décrite dans les renseignements thérapeutiques de l'ivacaftor (seul ou en association).

Lemborexant

L'administration concomitante de fluconazole a fait augmenter la C_{max} et l'ASC du lemborexant par un facteur d'environ 1,6 et 4,2, respectivement, effet dont on s'attend à ce qu'il accroisse le risque de réactions indésirables, comme la somnolence. Éviter l'utilisation concomitante de lemborexant.

Losartan

Le fluconazole inhibe la biotransformation du losartan en E-3174, le métabolite actif responsable en majeure partie de l'effet antagoniste du losartan sur les récepteurs de l'angiotensine II. Il faut donc surveiller continuellement la tension artérielle des patients sous losartan.

Lurasidone

Les inhibiteurs modérés de la CYP3A4, comme le fluconazole, peuvent faire augmenter la concentration plasmatique de la lurasidone. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, réduire la dose de lurasidone de la façon décrite dans les renseignements thérapeutiques de la lurasidone.

Médicaments entraînant une prolongation de l'intervalle QTc

L'administration du fluconazole chez les patients prenant aussi des médicaments métabolisés par le cytochrome P₄₅₀ peut s'associer à des hausses de la concentration plasmatique de ces médicaments. En l'absence de renseignements formels à ce sujet, on doit exercer une surveillance étroite lorsqu'on administre de tels médicaments en concomitance avec

fluconazole (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Prolongation de l'intervalle QT](#)). Le patient doit être surveillé de près.

L'emploi concomitant des médicaments énumérés ci-après avec le fluconazole est contre-indiqué.

Érythromycine : L'association de fluconazole et d'érythromycine pourrait accroître le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, en conséquence, de mort subite d'origine cardiaque. L'administration concomitante de ces deux agents est donc contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Au sein d'une vaste cohorte, on a noté que le taux de mort subite d'origine cardiaque ajusté en fonction de plusieurs variables était 5 fois plus élevé chez les patients qui utilisaient en concomitance un inhibiteur du CYP3A et de l'érythromycine que chez ceux qui ne prenaient ni inhibiteurs du CYP3A ni les antibiotiques à l'étude.

Pimozide : Bien qu'on ne dispose pas de résultats d'étude *in vitro* ou *in vivo* pour le confirmer, on croit que l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide inhibe la biotransformation de ce dernier. La hausse de la concentration plasmatique de pimozide peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et, dans de rares cas, des torsades de pointes. L'administration conjointe de ces deux agents est donc contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Quinidine : Bien qu'on ne dispose pas de résultats d'étude *in vitro* ou *in vivo* pour le confirmer, on croit que l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine pourrait inhiber la biotransformation de cette dernière. Le traitement par la quinidine a été associé à un allongement de l'intervalle QT et à de rares cas de torsades de pointes. L'administration conjointe de ces deux agents est donc contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Méthadone

Le fluconazole peut faire augmenter la concentration sérique de méthadone. Un ajustement de la dose de la méthadone pourrait donc s'imposer.

Midazolam

On a étudié l'effet du fluconazole sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du midazolam au cours d'un essai croisé avec répartition aléatoire réunissant 12 volontaires. Le jour 1, les sujets prenaient un placebo ou 400 mg de fluconazole; du jour 2 au jour 6, ils en recevaient 200 mg par jour. En outre, les sujets ont reçu du midazolam à la dose de 7,5 mg par voie orale le jour 1, de 0,05 mg/kg par voie i.v. le jour 4, puis de 7,5 mg par voie orale le jour 6. Le fluconazole a réduit de 51 % la clairance du midazolam administré par voie i.v. Le jour 1, le fluconazole a provoqué des hausses de l'ASC et de la C_{max} du midazolam de 259 % et de 150 %, respectivement. Le jour 6, les mêmes paramètres avaient augmenté de 259 % et de 74 %.

L'administration orale du midazolam s'est traduite par une augmentation significative de ses effets psychomoteurs, mais l'administration i.v. n'a pas entraîné de changement notable sur ce plan. Au cours d'une étude comparative avec double placebo, répartition aléatoire et permutation des sujets réalisée en trois phases, on a déterminé l'effet de la voie d'administration du fluconazole sur l'interaction entre le fluconazole et le midazolam. Selon la phase, les sujets ont reçu 400 mg de fluconazole par voie orale et une solution physiologique par voie i.v.; un placebo par voie orale et 400 mg de fluconazole par voie i.v.; un placebo par voie orale et une solution physiologique par voie i.v. À la suite de l'administration du fluconazole/placebo, les sujets recevaient 7,5 mg de midazolam par voie orale. L'ASC et la C_{max} du midazolam étaient significativement plus élevées après l'administration orale qu'après l'administration i.v. du fluconazole. Le fluconazole administré par voie orale a provoqué des hausses respectives de 272 % et de 129 % de l'ASC et de la C_{max} du midazolam. Administré par voie i.v., il a entraîné des élévations de 244 % et de 79 % des mêmes paramètres. Les administrations orale et i.v. du fluconazole ont toutes deux accru les effets (pharmacodynamie) du midazolam.

Olaparib

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme le fluconazole augmentent les concentrations plasmatiques d'olaparib; son administration concomitante n'est pas recommandée. Si une telle association médicamenteuse ne peut être évitée, la dose d'olaparib doit être ajustée.

Phénytoïne

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 TEVA-FLUCONAZOLE et de la 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 volontaires sains de sexe masculin. Il s'est produit une hausse significative 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'importance de cette interaction en termes absolus.

Prednisone

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 du 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 plasmatique de la rifabutine par un facteur pouvant atteindre 80 %. On a signalé des cas d'uvéite chez des patients ayant reçu du fluconazole et de la rifabutine en concomitance. On doit donc surveiller étroitement les patients qui reçoivent à la fois de la rifabutine et TEVA-FLUCONAZOLE.

Rifampine

La rifampine augmente la biotransformation du fluconazole. Selon la situation clinique, on doit donc envisager la possibilité d'avoir à augmenter la dose de TEVA-FLUCONAZOLE lorsqu'il est donné en concomitance avec de la 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 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.

Saquinavir

Le fluconazole a les effets suivants sur le saquinavir : augmentation de l'ASC d'environ 50 %, augmentation de la C_{max} d'environ 55 % et diminution de la clairance d'environ 50 %, par inhibition de la biotransformation hépatique du saquinavir par le CYP3A4 et inhibition de la glycoprotéine P. Un ajustement de la dose du saquinavir pourrait s'imposer. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue du saquinavir.

Sirolimus

Le fluconazole accroît la concentration plasmatique du sirolimus, vraisemblablement en inhibant la biotransformation de ce dernier par le CYP3A4 et la glycoprotéine P. On peut associer ces deux agents moyennant un ajustement de la dose du sirolimus en fonction de l'effet observé ou des concentrations mesurées. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue du sirolimus.

Sulfonylurées

Il a été démontré, chez des volontaires sains, que le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfonylurées à prise orale (comme le chlorpropamide, le glibenclamide, le glipizide et le tolbutamide). Lors d'un traitement concomitant, il est conseillé de vérifier souvent la glycémie et réduire en conséquence la dose de la sulfonylurée.

Tacrolimus

Le fluconazole inhibe la biotransformation par le CYP3A4 du tacrolimus administré par voie orale, augmentant considérablement sa concentration sérique (pouvant même la multiplier par 5). Or, les taux élevés de tacrolimus sont associés à une néphrotoxicité. Il faut donc modifier la dose de cet agent en fonction de la concentration mesurée. Chez les patients qui reçoivent à la fois du tacrolimus et TEVA-FLUCONAZOLE, il importe d'être à l'affût des effets indésirables du tacrolimus, et tout particulièrement de manifestations de néphrotoxicité.

Théophylline

Chez les patients qui reçoivent de fortes doses de théophylline ou qui, pour toute autre raison, sont particulièrement exposés aux effets toxiques 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 TEVA-FLUCONAZOLE. Si des signes de toxicité apparaissent, il est recommandé de modifier le traitement en conséquence. Le fluconazole accroît la concentration sérique de théophylline. Il est donc recommandé de surveiller attentivement cette dernière chez les personnes recevant du TEVA-FLUCONAZOLE et de la 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 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 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.

Tofacitinib

L'exposition augmente lorsque le tofacitinib est administré en concomitance avec des médicaments entraînant à la fois une inhibition modérée du CYP3A4 et une inhibition du CYP2C19 (p. ex. le fluconazole).

Tolvaptan

L'exposition augmente considérablement (200 % d'augmentation de l'ASC et 80 % de la C_{max}) lorsque le tolvaptan, un substrat du CYP3A4, est administré en concomitance avec le fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A4. On note alors une augmentation significative du risque d'apparition de certains effets indésirables, en particulier le risque de diurèse ou de déshydratation importante et d'insuffisance rénale aiguë. Lors d'un traitement concomitant, il faut réduire la posologie du tolvaptan et surveiller étroitement le patient.

Triazolam

Le fluconazole inhibe la biotransformation du triazolam (dose unique), augmentant son ASC d'environ 50 %, sa C_{max} de 20 à 32 %, et son $t_{1/2}$ de 25 à 50 %. Un ajustement de la dose du

triazolam pourrait s'imposer. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue du triazolam.

Vitamine A

On a signalé, chez un patient recevant en même temps de la trétinoïne (dérivé acide de la vitamine A) et du fluconazole, des effets indésirables touchant le système nerveux central (SNC), s'étant manifestés sous la forme d'un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne et s'étant résorbés à l'arrêt du traitement par le fluconazole. L'association peut être utilisée, mais il importe de garder à l'esprit la possibilité d'effets indésirables sur le SNC.

Voriconazole (inhibiteurs du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4)

L'administration orale conjointe de voriconazole (400 mg toutes les 12 heures pendant 1 jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole (400 mg le jour 1, puis 200 mg toutes les 24 heures pendant 4 jours) à 8 hommes en bonne santé (inhibiteurs puissants du CYP2C19) a amené une augmentation moyenne de la C_{max} et de l'ASCt du voriconazole de 57 % (IC à 90 % : 20 %, 107 %) et de 79 % (IC à 90 % : 40 %, 128 %), respectivement. Au cours d'un suivi d'étude clinique réunissant 8 sujets en bonne santé, le fait de réduire la dose ou la fréquence d'administration du voriconazole et du fluconazole n'a ni éliminé ni atténué cet effet. C'est pourquoi il est déconseillé d'administrer le voriconazole et le fluconazole en concomitance, à quelque dose que ce soit.

Éviter l'administration conjointe de voriconazole et de fluconazole, quelles que soient les doses. Surveiller l'apparition d'effets indésirables ou de manifestations de toxicité du voriconazole, surtout si le traitement par le voriconazole est amorcé dans les 24 heures suivant la prise de la dernière dose de fluconazole.

Warfarine

Comparé à l'administration de la warfarine seule, il y a eu une hausse significative du temps de prothrombine (aire sous la courbe du temps de prothrombine en fonction du temps) après l'administration d'une dose unique de warfarine (15 mg) à 13 volontaires sains de sexe masculin lors d'un essai clinique, après qu'ils eurent reçu fluconazole, à raison d'une dose orale quotidienne de 200 mg, durant 14 jours. 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.

Zidovudine

Le fluconazole diminue d'environ 45 % la clairance de la zidovudine administrée par voie orale, augmentant sa C_{max} et son ASC de 84 % et de 74 %, respectivement. On note également une prolongation de la demi-vie de la zidovudine, d'environ 128 %. On doit donc surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables reliés à la prise de zidovudine chez les patients

recevant aussi du fluconazole. Il pourrait y avoir lieu d'envisager une diminution de la dose de la zidovudine.

Les concentrations plasmatiques de la 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 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 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.

9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Le fluconazole est un antifongique polaire comportant deux cycles triazole. Des études ont montré que le fluconazole inhibe de façon très sélective les réactions sous la médiation du cytochrome P₄₅₀ fongique; cependant, son effet est beaucoup moindre sur les réactions liées au cytochrome P₄₅₀ mammalien, y compris la biosynthèse des stéroïdes et la biotransformation des médicaments. Plusieurs des avantages cliniques de fluconazole résultent de ses propriétés pharmacocinétiques uniques.

Son principal mode d'action est l'inhibition d'une étape essentielle dans la biosynthèse fongique de l'ergostérol, à savoir la 14 α -déméthylation du lanostérol par le cytochrome P₄₅₀. L'accumulation de 14 α -méthylstéroïdes qui en résulte est en corrélation avec la déplétion subséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire des mycètes et pourrait être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Le fluconazole, a-t-on montré, est plus sélectif envers les enzymes du système des cytochromes P₄₅₀ fongique qu'envers celles du système des cytochromes P₄₅₀ humain.

Le fluconazole possède une spécificité élevée pour les enzymes fongiques dépendantes du cytochrome P₄₅₀. L'administration de 50 mg de fluconazole par jour pendant 28 jours n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de testostérone chez l'homme ou les concentrations de stéroïdes chez la femme nubile. L'administration quotidienne de 200 mg à 400 mg de fluconazole n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse induite par la corticotropine (ACTH) chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé. Selon des études d'interactions avec l'antipyrine, l'administration de doses unique ou multiples de 50 mg de fluconazole n'a pas d'incidence sur son métabolisme.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

Une corrélation entre la concentration minimale inhibitrice (CMI) et l'efficacité contre des mycoses expérimentales à *Candida* a été observée dans les études menées chez l'animal. Dans les études cliniques, la relation entre la dose de fluconazole et l'ASC est quasi linéaire (1:1). Il existe également une relation directe, quoique imparfaite, entre l'ASC ou la dose et la réponse clinique favorable de la candidose buccale et, dans une moindre mesure, de la candidémie. Ce type de réponse au fluconazole est moins probable dans le cas d'infections causées par des souches pour lesquelles la CMI est plus élevée.

10.2 Pharmacodynamie

On a évalué les effets du fluconazole sur le métabolisme des glucides, des lipides et des hormones surrénaliennes et sexuelles. Le fluconazole ne semble avoir aucun effet d'importance clinique sur le métabolisme des glucides ou des lipides chez l'homme. Chez des volontaires sains, l'administration de fluconazole (à des doses variant entre 200 et 400 mg, une fois par jour, pendant 14 jours au maximum) a altéré faiblement et de façon inconstante les concentrations de la testostérone et des corticostéroïdes endogènes ainsi que la réponse du cortisol à une stimulation par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH).

10.3 Pharmacocinétique

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 une administration rapide 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 et avait entraîné une légère baisse de la capacité d'effort après 3 heures. 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. À des doses allant jusqu'à 100 mcM, le fluconazole n'a pas directement stimulé les muscles intestinaux ni démontré d'effet antimuscarinique ou antihistaminique sur un iléon prélevé chez le cobaye.

L'administration de doses intraveineuses de fluconazole de ≤ 5 mg/kg a été bien tolérée chez le chat anesthésié. Le médicament a produit des altérations cardiovasculaires modérées mais temporaires, car les chiffres sont retournés aux valeurs initiales moins de 10 minutes après l'administration. Chez le chat, le fluconazole n'a pas présenté d'activité sympathomimétique, gangliostimulante ou ganglioplégique. Des modifications mineures de la réponse cardiovasculaire à la norépinéphrine, à l'isoprotérénol, à l'histamine et à l'acétylcholine ont été observées, mais elles n'étaient ni assez marquées, ni assez constantes pour témoigner d'un effet direct du fluconazole sur les récepteurs sensibles à ces médicaments. De plus, le fluconazole n'a pas présenté d'activité antagoniste à l'endroit de la 5-hydroxytryptamine. La fonction somatique est demeurée essentiellement normale 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.

Absorption

La voie d'administration, intraveineuse ou orale, n'affecte pas les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole; le pH gastrique ne semble pas avoir d'effet non plus. Chez des volontaires sains, on a constaté que la biodisponibilité du fluconazole administré par la voie orale équivaut à 90 % de celle qui suit l'administration intraveineuse. La majeure partie du médicament administré passe dans la circulation sanguine. Par conséquent, il ne semble y avoir d'effet de premier passage. En outre, il n'est pas nécessaire de modifier la dose quand on passe de la voie orale à la voie intraveineuse et vice versa.

Chez des volontaires sains à jeun, le médicament administré par la 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 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, on peut administrer une seule dose par jour de fluconazole pour traiter les mycoses.

Chez des volontaires sains à jeun, l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de fluconazole a donné une C_{max} moyenne de 6,72 mcg/mL (de 4,12 à 8,08 mcg/mL); après des 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.

Chez des volontaires sains, on a évalué la biodisponibilité de fluconazole après administration orale d'une seule capsule de 50 mg; on a constaté que la C_{max} et l'ASC n'étaient pas affectées par la prise d'aliments, mais que le t_{max} doublait.

Administré à raison de 50 à 400 mg, une fois par jour, par la voie orale, le fluconazole atteint l'état d'équilibre 5 à 10 jours après le début du traitement. L'administration d'une dose d'attaque le premier jour du traitement équivalant à 2 fois la dose quotidienne habituelle permet d'atteindre une concentration plasmatique près de l'état d'équilibre dès le deuxième jour.

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 (11 à 12 %) et il est constant en ce qui concerne la gamme des concentrations qui ont été évaluées (0,1 mg/L à 10 mg/L). Ce taux n'a pas d'importance sur le plan clinique. Après l'administration d'une ou de plusieurs doses, par la voie orale, pendant une période allant jusqu'à 14 jours, le fluconazole a diffusé dans tous les tissus et les liquides de l'organisme qui ont été analysés (voir Tableau 2). Chez des volontaires sains, la concentration du fluconazole dans la salive s'est révélée équivalente ou légèrement supérieure à sa concentration plasmatique peu importe la dose, la voie d'administration et la durée du traitement. Chez des patients souffrant de dilatation des bronches, la concentration du fluconazole dans les expectorations, enregistrée 4 heures et 24 heures après l'administration d'une dose orale unique de 150 mg, était équivalente à la concentration plasmatique. Chez des patients atteints d'une méningite fongique, la concentration du fluconazole dans le liquide céphalorachidien équivalait à 80 % environ de sa concentration plasmatique. D'après la concentration du fluconazole dans le sang complet, on peut conclure que le médicament pénètre facilement dans les érythrocytes où il maintient une concentration équivalente à sa concentration plasmatique.

Tableau 2

Tissu ou liquide	Rapport des concentrations de fluconazole (concentration tissulaire ou liquidienne sur concentration plasmatique*)
Liquide céphalorachidien ⁺	0,5 à 0,9
Salive	1
Expectorations	1
Liquide de vésicule	1
Urine	10
Peau saine	10
Ongles	1
Peau vésiculeuse	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

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole ne semblent pas affectées par l'âge; cependant, toute baisse 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 peut être nécessaire de réduire la dose de TEVA-FLUCONAZOLE chez les personnes en insuffisance rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Une séance d'hémodialyse de 3 heures réduit la concentration plasmatique du fluconazole d'environ 50 %.

Élimination

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 radiomarqué, plus de 90 % de la radioactivité est excrétée 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.

Populations et cas particuliers

- **Grossesse et allaitement**

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 5,2 heures après la prise du médicament, et elle était semblable

à celle observée dans le plasma maternel (2,61 mg/L 2,6 heures après la prise du médicament). Quant à la demi-vie d'élimination depuis le lait maternel, elle était similaire à la demi-vie d'élimination plasmatique, de 30 heures.

Prolongation de l'intervalle QT

Le fluconazole entraîne l'allongement de l'intervalle QT par inhibition du courant du canal potassique à rectification entrante (IRK). L'allongement de l'intervalle QT entraîné par d'autres produits médicinaux (tels que l'amiodarone) pourrait être amplifié par l'inhibition de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Prolongation de l'intervalle QT](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Amiodarone](#) et [Médicaments entraînant une prolongation de l'intervalle QT](#)).

Chez l'animal

Le tableau 3 indique les principaux paramètres pharmacocinétiques du fluconazole chez la souris, le rat et le chien comparativement à l'humain.

Tableau 3

Paramètre	Souris	Rat	Chien	Humain
Demi-vie d'élimination (h)	5,0 (2,6)	4,0	15 (13)	20 à 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 intact)	70 (68)	82	63 (72)	80 (75)
Quantité totale récupérée dans l'urine ^a (% de la dose)	79 (78)	--	72 (80)	91

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

^a : Radioactivité totale

Chez toutes les espèces animales et chez l'humain : (1) les C_{max} ont été similaires une fois éliminées les différences attribuables à la masse corporelle; (2) le volume de diffusion est d'environ 0,8 L/kg; (3) le taux de fixation aux protéines plasmatiques se situe entre 11 et 12 %; (4) la biodisponibilité est supérieure à 80 %.

La concentration plasmatique du fluconazole diminue généralement de façon monophasée selon une cinétique de premier ordre. Sa demi-vie d'élimination varie de 2 à 5 heures chez la souris; elle est de 30 heures environ chez l'humain (soit de 20 à 50 heures). Cette demi-vie d'élimination est plus longue chez l'humain à cause d'une faible clairance plasmatique (0,28 mL/min/kg) proportionnellement à la filtration glomérulaire normale (1,8 mL/min/kg).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

TEVA-FLUCONAZOLE (comprimés) : Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

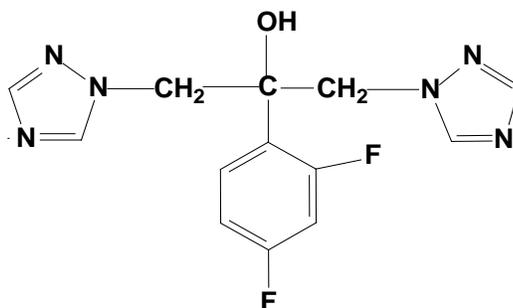
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Fluconazole

Dénomination systématique : 2-(2,4-Difluorophényl)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, 306,27 g/mol

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques :

Le fluconazole est un solide cristallin blanc très soluble dans le méthanol, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'acide chlorhydrique aqueux à 0,1 M et l'éthanol, légèrement soluble dans l'eau et les solutions salines et très légèrement soluble dans l'hexane.

Le fluconazole est une base très faible dont le pKa est de 1,76 à 24 °C; il sera par conséquent essentiellement dépourvu d'ions hydrogène à un pH de 3,5 ou plus. Point de fusion : 140,3 °C. Coefficient de partage (log P) : + 0,5.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan des essais et démographie des études

Données non disponibles.

14.2 Résultats d'étude

Données non disponibles.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de fluconazole à 100 mg – TEVA-FLUCONAZOLE (Teva Canada Limitée) et DIFLUCAN^{MD} (Pfizer Canada Inc.) –, mesurés dans le cadre d'une étude de bioéquivalence croisée comprenant deux périodes et deux traitements menée à l'insu après répartition aléatoire chez 16 sujets de sexe masculin en bonne santé ayant reçu une dose unique de médicament alors qu'ils étaient à jeun.

Fluconazole (2 × 100 mg) D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (mcg•h/mL)	192,65 193,84 (11,25)	185,88 186,59 (8,70)	103.6	100.3 - 107.1
ASC ₀₋₇₂ (mcg•h/mL)	151,14 151,85 (10,08)	145,44 145,83 (7,44)	103.9	100.5 - 107.4
ASC _I (mcg•h/mL)	202,17 203,50 (11,61)	195,70 196,37 (8,35)	103.3	99.9 - 106.8
C _{max} (mcg/mL)	4,34 4,38 (12,47)	4,32 4,39 (17,65)	100.5	95.5 - 105.7
t _{max} ³ (h)	1,00 (0,50-4,00)	1,00 (0,50-5,00)	Sans objet	Sans objet
t _{1/2} ⁴ (h)	36,37 (13,33)	36,78 (11,20)	Sans objet	Sans objet

- 1 Comprimés TEVA-FLUCONAZOLE à 100 mg (Teva Canada Limitée).
- 2 Les comprimés Diflucan^{MD} (fluconazole) à 100 mg (Pfizer Canada Inc., Canada) ont été achetés au Canada.
- 3 Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) seulement.
- 4 Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Le fluconazole est un antifongique polaire à deux cycles triazole 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 la 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 *Microsporum* 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*

In vitro, le fluconazole présente une activité antifongique contre les espèces courantes de *Candida* observées en clinique (dont *C. albicans*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*). *C. glabrata* présente une sensibilité réduite au fluconazole, tandis que *C. krusei* est intrinsèquement résistant. La CMI et l'ECOFF (seuil épidémiologique établi par l'EUCAST) du fluconazole sont plus élevés pour *C. guilliermondii* que pour *C. albicans*.

L'espèce *C. auris*, d'émergence récente, a tendance à présenter une résistance relative au fluconazole.

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

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 mcg/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 Tableau 4).

Tableau 4 – CMI* moyenne (µg/mL) et étendue de la CMI du fluconazole pour divers champignons pathogènes cultivés sur un milieu de culture connu**

Souches	Nombre d'isolats	CMI du fluconazole	Gamme 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

* À partir de trois 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 pH de 7,5, avec ou sans gélose.

Études *in vivo*

Candidose profonde chez des animaux sains

Au cours d'une étude chez des souris et des rats, on a provoqué une candidose aiguë à *Candida albicans*. Les animaux non traités sont morts en l'espace de 2 jours. L'administration orale de fluconazole, 1 heure, 4 heures et 24 heures après l'infection, a donné après 2 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 2 jours, ce qui est comparable à celle de l'amphotéricine B (0,07 mg/kg). Cependant, après 5 jours, 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 était de 0,6 mg/kg pour le fluconazole et > 10 mg/kg pour le kétoconazole. Quand le traitement a été prolongé à 30 jours, 90 % des souris qui recevaient 2 mg/kg de fluconazole étaient toujours en vie 90 jours après l'infection, comparativement à 50 % seulement de celles qui avaient reçu 100 mg/kg de kétoconazole.

Candidose profonde chez des souris immunodéprimées

Les souris rendues neutropéniques par l'administration de cyclophosphamide sont environ 10 fois plus sensibles à la candidose aiguë que les animaux immunocompétents. En effet, les souris immunodéprimées non traitées sont mortes en l'espace de 24 heures. L'administration orale de fluconazole, 1 heure, 4 heures et 24 heures après l'infection, a donné une DE₅₀ chez ces animaux, qui se chiffrait, 2 jours et 5 jours plus tard, à 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 traitées avec une dose quotidienne de dexaméthasone sont deux fois plus sensibles à une infection subaiguë que les animaux normaux. Dans ce cas, les souris témoins sont mortes en l'espace de 10 jours. Par contre, l'administration du fluconazole par voie orale pendant 10 jours a donné une DE₅₀ de 0,09 mg/kg, 9 jours après l'infection et de 3,5 mg/kg, 15 jours après l'infection. Dans le cas du kétoconazole, les mêmes paramètres se sont chiffrés à 17 mg/kg et à > 50 mg/kg respectivement. On constate donc que le fluconazole demeure environ 50 fois plus puissant que le kétoconazole pour traiter la candidose profonde ou disséminée chez les animaux immunodéprimés.

Comparativement à des souris immunocompétentes, les souris immunodéprimées par suite de l'administration de cortisone et de méchloréthamine (moutarde azotée) sont sensibles à des inoculums beaucoup plus faibles de *C. albicans*. On a administré 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), 2 fois par jour, en amorçant le traitement une heure après l'inoculation pour le

poursuivre pendant 2 à 9 jours. Ces deux médicaments ont été administrés seuls ou associés à de l'amphotéricine B (1 mg/kg par voie intrapéritonéale) 1 fois par jour, pendant 7 jours, à compter de 48 heures après l'infection. Les animaux non traités ont eu un taux de survie moyen (t.s.m.) de 5,2 jours. Le fluconazole administré seul a prolongé la survie proportionnellement à la dose, pour les doses allant jusqu'à 0,4 mg/kg par voie orale, de même que le kétoconazole, pour les doses variant entre 6,2 et 25 mg/kg par voie orale. Seulement trois des animaux ayant reçu de l'amphotéricine B sont morts au cours de l'étude d'une durée de 30 jours. L'association de fluconazole (0,4 ou 0,6 mg/kg) par voie orale ou de kétoconazole (12,5 ou 25 mg/kg, par voie orale) à de l'amphotéricine B pendant 2 à 9 jours a augmenté davantage la survie, de telle sorte que deux animaux seulement sur les 160 étudiés sont morts au cours de l'essai d'une durée 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. Un traitement par voie orale à raison de 5 mg/kg de fluconazole a augmenté considérablement (environ 20 fois) le taux de survie des souris ainsi traitées comparativement à celles qui ont reçu 50 mg/kg de kétoconazole. Les souris ayant reçu 50 mg/kg de fluconazole ont eu un taux de survie similaire à celui des souris ayant reçu 3 mg/kg d'amphotéricine B par voie intrapéritonéale. À la suite d'une inoculation intracrânienne de levures cryptococciques, l'amphotéricine B (3 mg/kg, i.p.) a permis un taux de survie quelque peu supérieur à celui obtenu avec le fluconazole (5 mg/kg par voie orale); cependant, le nombre de cryptococques présents dans le cerveau, les poumons et la rate était similaire pour les deux médicaments. Le kétoconazole administré à raison de 50 mg/kg par voie orale s'est révélé moins efficace.

Lors d'une étude où l'on a provoqué une cryptococcose pulmonaire chronique par instillation intranasale de 2×10^5 levures, le fluconazole (10 à 50 mg/kg par voie orale) a entraîné une réduction proportionnelle à la dose entre 10^2 et 10^4 environ du nombre de cellules cryptococciques par gramme de tissu pulmonaire, comparativement au degré de colonisation pulmonaire chez les animaux témoins. À cet égard, le fluconazole administré par voie orale à raison de 50 mg/kg s'est révélé beaucoup plus efficace que le kétoconazole (50 mg/kg par voie orale) et aussi efficace que l'amphotéricine B (1 mg/kg, i.p.).

L'inoculation intracrânienne de souches de *C. neoformans* provoque une infection lentement évolutive chez des souris immunocompétentes. On a amorcé un traitement au 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 2 doses par jour pendant 9 jours, ou en association avec de l'amphotéricine B (0,125, 0,175, 0,25, 0,5 ou 1 mg/kg par voie intrapéritonéale), une fois par jour dès le jour de l'inoculation. On a évalué l'efficacité d'après le nombre de cellules vivantes de *C. neoformans* par gramme de tissu cérébral, 24 heures après la fin du traitement. 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 entraîné une baisse

proportionnelle à la dose du nombre de cellules vivantes de *C. neoformans* dans le cerveau, comparativement aux animaux témoins. Administrés seuls ou en association, ces médicaments n'ont pas réussi à éliminer complètement les cryptocoques du cerveau. On n'a observé aucun signe d'interaction positive ou négative entre les deux médicaments.

Aspergillose disséminée chez des souris saines

On a administré du fluconazole (50 mg/kg par voie orale, 2 f.p.j.) ou du kétoconazole (50 mg/kg par voie orale, 2 f.p.j.) seuls ou en association avec de l'amphotéricine B (2 mg/kg, par voie intrapéritonéale), une fois par jour, en commençant une heure après l'inoculation.

Comparativement aux animaux ayant reçu un dérivé azolé et aux témoins, les animaux traités par l'amphotéricine B ont survécu plus longtemps. Le fluconazole seul a également permis de prolonger la survie comparativement au kétoconazole seul et aux témoins. Le fluconazole administré pendant 9 jours et le kétoconazole administré pendant 2 ou 9 jours (tous les deux à une dose de 50 mg/kg par voie orale) en association avec l'amphotéricine B ont réduit la survie comparativement aux animaux traités à l'amphotéricine B seule.

Aspergillose disséminée chez des souris en immunosuppression

Des souris en immunosuppression grave après administration de cortisone et de méchloréthamine ont reçu une inoculation d'*Aspergillus fumigatus*. Elles sont mortes en l'espace de 6 jours. L'administration de 50 mg/kg de fluconazole ou de kétoconazole par voie orale, 2 f.p.j., pendant 2 à 9 jours, n'a pas augmenté le taux de survie par rapport aux animaux témoins. L'administration d'amphotéricine B (1 mg/kg par voie intrapéritonéale) pendant 7 jours, amorcée deux jours après l'inoculation a augmenté considérablement le taux de survie par rapport à celui des animaux témoins et des animaux traités avec un dérivé azolé. Chez les animaux qui ont reçu un des dérivés azolés associé à l'amphotéricine B, le taux de survie a été inférieur à celui des animaux traités à l'amphotéricine B seule.

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 encore été 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 souffrant d'une récurrence de candidose cutanéomuqueuse chronique au cours d'un traitement au kétoconazole, a fait montre non seulement d'une résistance croisée à tous les antifongiques azolés *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 et triazolés.

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

Mécanisme de résistance

Chez les espèces de *Candida* généralement sensibles, le mécanisme de résistance le plus courant fait intervenir les enzymes ciblées par les dérivés azolés, lesquelles sont responsables de la synthèse de l'ergostérol. Par suite d'une altération de l'enzyme cible, les mutations ponctuelles du gène *ERG11* qui la code entraînent une diminution de son affinité pour les dérivés azolés. La surexpression d'*ERG11* entraîne la production de concentrations élevées de l'enzyme cible, si bien qu'il faut une concentration intracellulaire plus élevée du médicament pour que la totalité des enzymes cibles soient inhibées.

Le deuxième mécanisme de résistance important est la diminution de la concentration intracellulaire de fluconazole par efflux actif résultant de l'activation de deux types de transporteurs d'efflux multimédicaments : les facilitateurs majeurs, codés par les gènes *MDR*, et ceux de la superfamille ABC (*ATP-binding cassette superfamily*), codés par les gènes *CDR*. La régulation positive des gènes *MDR* entraîne la résistance au fluconazole, tandis que celle des gènes *CDR* pourrait être à l'origine de la résistance à plusieurs dérivés azolés.

La résistance de *Candida glabrata* résulte généralement de la régulation positive de *CDR*, entre autres mécanismes, qui confère au microorganisme une résistance à plusieurs antifongiques azolés.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Chez l'animal adulte

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 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 des doses plus fortes, on a noté de l'ataxie, de l'apathie, de

l'exophtalmie, un ptosis, du larmolement, du ptyalisme, 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.

Toxicité subaiguë et chronique

Chez l'animal adulte

Des études de toxicité subaiguë et chronique ont été menées après l'administration du médicament par voie orale 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 affecté 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 celles 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 et l'apparition d'une vacuolation hépatique et d'une accumulation graisseuse. 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 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 d'une durée de 2 semaines et de 6 mois où le médicament a été administré par la 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 altérations hépatiques bénignes, semblables à celles observées à l'issue des études sur le médicament administré par la voie orale. Chez le rat, toutes les altérations ont diminué en l'espace de 2 mois après l'arrêt du traitement.

Étude de la toxicité cardiaque

L'administration de fluconazole (30 mg/kg pendant 14 jours; concentration plasmatique moyenne : 39,9 à 71,9 mcg/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 télédiastolique du ventricule gauche ainsi qu'un allongement de l'intervalle QTc par rapport aux animaux n'ayant reçu que les excipients. Ces effets ont été proportionnels aux concentrations plasmatiques du médicament.

Pouvoir cancérigène : Une étude d'une durée 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 d'une durée 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 produisent de façon spontanée dans la lignée de souris ayant servi à l'étude et leur fréquence n'était pas liée 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. 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 épithélioma hépatique 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. Des études à long terme ont montré que le fluconazole réduit les concentrations de plusieurs stéroïdes, y compris la sécrétion ovarienne de 17β -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 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.

Pouvoir mutagène : Pour effectuer l'épreuve d'Ames, on a utilisé quatre souches différentes de *Salmonella* avec ou sans activation métabolique. On a évalué le taux de mutations ponctuelles dans le lymphome de souris (L5178Y) avec ou sans activation métabolique. On a également effectué la recherche d'éléments mutagènes dans l'urine de souris ayant reçu du fluconazole par la 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 mcg/mL. Le fluconazole n'a fait preuve d'aucun pouvoir mutagène à l'issue de ces épreuves.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Au cours de deux études, on a administré du fluconazole par la 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. 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 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 mg/kg, de 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 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 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.

Études sur la fertilité générale chez le rat (Segments I et III)

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, 10 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 rejetons. 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 rejetons.

Tératologie chez le rat (Segment II)

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 la voie orale, à des femelles gravides du 6^e au 15^e jour de gestation. À toutes les doses, on n'a observé aucun signe de toxicité chez la mère ni chez l'embryon, ni aucun effet tératogène.

Dans 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 gestation. On a observé une hausse du poids placentaire aux doses de 25 et 125 mg/kg ainsi que trois cas d'adactylie (une malformation rare chez cette lignée de souris), à la dose maximale. On a observé également 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 ainsi qu'une hausse de la fréquence des côtes surnuméraires aux doses moyennes et maximales.

Dans une troisième étude, on a administré à des femelles gravides des doses de 25, 50, 100 ou 250 mg/kg de fluconazole par la voie orale, du 6^e au 15^e jour de 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, telles une réduction ou un retard de l'ossification des sternèbres, des atteintes 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.

Dans une autre étude, on a administré du fluconazole par la voie orale du 5^e au 15^e jour de gestation, à raison de 80, 160 et 320 mg/kg. L'excipient employé (polyéthyléneglycol, 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 a été mis en évidence 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 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). 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 (Segment II)

Après avoir administré des doses de 5, 10 ou 20 mg/kg de fluconazole par la voie orale à des lapines gravides du 6^e au 18^e jour de gestation, on a observé comme unique effet une altération du gain de poids maternel aux doses moyennes et supérieures. 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 le lapin et à 50 mg/kg chez le rat. 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, à la dose de 10 mg/kg et plus, s'expliqueraient par la capacité du fluconazole d'abaisser le taux d'œstrogènes, propriété mise en évidence chez le rat.

Étude sur la période pré et post-natale (Segment III) chez le rat

Des rates gravides ont reçu par la voie intraveineuse des doses de 5, 20 ou 40 mg/kg du 17^e jour de gestation jusqu'au 21^e jour après la mise bas. Cette étude confirme la tendance observée dans les études du 1^{er} volet, 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 morts 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.

Études spéciales de toxicité

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 altéré non plus 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 aucune 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 lié au traitement.

Toxicité chez les jeunes animaux

Toxicité aiguë

Chez les animaux nouveau-nés

On a administré des doses orales uniques de 500 ou 1000 mg/kg de fluconazole 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 morts en l'espace de 1 à 3 jours. On a observé des signes de toxicité chez les animaux ayant reçu une dose supérieure à 500 mg/kg; parmi ces signes, on a noté une baisse de l'activité et de la fréquence respiratoire, de l'hypothermie et une baisse du comportement d'allaitement. Lors de l'autopsie, on a constaté une congestion hépatique ou pulmonaire chez ces animaux.

On a administré une seule dose orale de 300 mg/kg de fluconazole à des chiens Beagle mâles et femelles, âgés de 20 ou 21 jours. Chez les chiens ayant reçu la dose orale, on a observé une baisse de l'activité et de l'ataxie 20 minutes après l'administration. Six heures après l'administration, on a décelé une légère hausse de l'azote uréique sanguin et de la triglycéridémie. L'état des chiens est revenu à la normale 24 heures après l'administration.

Toxicité subaiguë/chronique

Chez les animaux nouveau-nés

Du 4^e au 21^e jour après la mise bas, on a administré à des rats des doses orales de 10, 30 et 90 mg/kg/jour de fluconazole durant 18 jours. On a observé une baisse du gain de poids chez les rats recevant 30 ou 90 mg/kg/jour. Chez les rats recevant la dose de 90 mg/kg, on a observé également une légère augmentation du poids relatif du foie; à l'examen microscopique, on a noté une vacuolisation des hépatocytes centrolobulaires. Les vacuoles renfermaient des dépôts graisseux.

Du 5^e au 32^e jour après la mise bas, on a administré à des rats des doses quotidiennes orales ou intrapéritonéales de fluconazole durant 4 semaines. Les doses orales étaient de 20, 50 et 100 mg/kg et les doses intrapéritonéales, de 10 et 30 mg/kg/jour. Chez les rats femelles ayant reçu des doses orales de 50 mg/kg/jour et chez les rats mâles et femelles ayant reçu 100 mg/kg/jour, on a observé une augmentation du poids absolu et relatif du foie.

À l'examen microscopique, on a décelé une hypertrophie hépatocellulaire chez quelques rats du groupe ayant reçu 50 mg/kg/jour et chez tous les rats ayant reçu 100 mg/kg/jour. Ce signe s'associait à une vacuolisation graisseuse des hépatocytes centrolobulaires chez quelques-uns des rats du groupe à 100 mg/kg/jour.

À l'issue d'une étude de 4 semaines au cours de laquelle on a administré des doses orales de 2,5, 7,5 et 30 mg/kg/jour de fluconazole à des chiens Beagle âgés de 21 ou de 22 jours, on n'a observé aucun signe d'effets défavorables du traitement.

Les observations recueillies chez les animaux nouveau-nés étudiés n'ont rien révélé de nouveau par rapport à celles que l'on avait obtenues chez des animaux adultes.

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 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 affectent le métabolisme des stéroïdes. À ces 2 doses, le fluconazole a entraîné une baisse du taux d'œstradiol, 3 heures après la dernière prise, mais il a eu cet effet seulement à la dose la plus élevée, 24 heures après son administration. Le kétoconazole a entraîné une baisse du taux d'œstradiol, seulement 3 heures après son administration aux 2 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, pour les 2 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

Le fluconazole à raison 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 des blastospores de *Candida albicans* marqués à l'uridine tritiée. Cela laisse présumer que le fluconazole n'a que peu ou pas d'effets sur les mécanismes de la lyse microbienne par les granulocytes. Par contre, le kétoconazole à raison 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, le fluconazole, à des concentrations de 0,25 à 8 mcg/mL n'a eu que peu d'effet sur la prolifération des lymphocytes spléniques stimulés par la concanavaleine 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 µg/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), comparativement au kétoconazole qui a entraîné une baisse marquée (> 50 %) des deux modes de sécrétion.

De même, le fluconazole (25 mcM) 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 mcM et plus) a entraîné une telle inhibition. De même, les concentrations maximales de fluconazole (100 mcM) n'ont entraîné qu'une faible inhibition (environ 23 %) de l'activité *in vitro* de la 11β-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 (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'humain ou d'inhiber le métabolisme des stéroïdes surrénaliens *in vivo*.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. PrDIFLUCAN^{MD} (comprimés de 50 mg et 100 mg), numéro de contrôle de la présentation : 268015, monographie de produit, Pfizer Canada SRI (7 février 2023).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-FLUCONAZOLE

Comprimés de fluconazole

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre TEVA-FLUCONAZOLE, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TEVA-FLUCONAZOLE.

À quoi TEVA-FLUCONAZOLE sert-il?

TEVA-FLUCONAZOLE, est utilisé pour traiter les infections fongiques, c'est-à-dire les infections causées par des champignons ou des levures. TEVA-FLUCONAZOLE peut également être employé pour prévenir la contraction d'une infection fongique.

Comment TEVA-FLUCONAZOLE agit-il?

TEVA-FLUCONAZOLE appartient à un groupe de médicaments appelés *antifongiques*. C'est un agent qui contribue à stopper la prolifération des champignons.

Quels sont les ingrédients de TEVA-FLUCONAZOLE?

Ingrédient médicamenteux : Fluconazole

Ingrédients non médicinaux : AD&C rouge n° 40 sur substrat d'aluminium (base d'hydroxyde d'aluminium), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrogénophosphate de calcium anhydre, polyvidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

TEVA-FLUCONAZOLE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 50 mg et de 100 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-FLUCONAZOLE si :

- vous avez déjà fait une réaction allergique au fluconazole ou à n'importe quel autre des ingrédients de TEVA-FLUCONAZOLE (*voir Quels sont les ingrédients de TEVA-FLUCONAZOLE?*);
- vous avez déjà fait une réaction allergique à d'autres antifongiques;
- vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - érythromycine (un antibiotique pour le traitement des infections);
 - pimozide (un médicament pour traiter la schizophrénie);
 - quinidine (un agent utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers).

Avant de prendre TEVA-FLUCONAZOLE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez une maladie du foie ou des reins;
- la teneur de votre sang en potassium, en calcium ou en magnésium est anormale;
- vous souffrez de problèmes cardiaques, par exemple d'un trouble du rythme, comme la prolongation de l'intervalle QT.

Autres mises en garde pertinentes

Grossesse et allaitement

- Vous devez éviter de devenir enceinte pendant le traitement par TEVA-FLUCONAZOLE. Si vous êtes enceinte ou croyez l'être, ou si vous planifiez une grossesse pendant le traitement, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- TEVA-FLUCONAZOLE peut avoir des effets nuisibles chez le bébé à naître ou entraîner une fausse-couche.
- TEVA-FLUCONAZOLE ne doit être employé durant la grossesse qu'en cas d'infection mettant la vie en danger.
- Si vous êtes en mesure de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement comme tel, et pendant une semaine après la fin du traitement par TEVA-FLUCONAZOLE. Pour connaître les moyens de contraception qui vous conviennent, adressez-vous à votre professionnel de la santé.
- Étant donné que TEVA-FLUCONAZOLE passe dans le lait maternel, vous devez vous abstenir d'allaiter durant le traitement. Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.

Problèmes cutanés graves : De graves problèmes cutanés, dont le **syndrome de Stevens-Johnson** et la **toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS)**, sont survenus chez des personnes traitées par TEVA-FLUCONAZOLE. Ces affections cutanées sont plus susceptibles de survenir en cas de sida ou de cancer. Dans de rares cas, ces affections se sont avérées mortelles. Si vous faites une réaction cutanée pendant la prise de TEVA-FLUCONAZOLE, informez-en votre professionnel de la santé sur-le-champ. Pour plus d'information sur ces effets et les autres effets secondaires graves, consultez le tableau **Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre** ci-dessous.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : TEVA-FLUCONAZOLE peut causer des étourdissements ou des crises épileptiques. Abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à TEVA-FLUCONAZOLE.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-FLUCONAZOLE :

- abrocitinib (utilisé pour le traitement d'une affection cutanée appelée « dermatite atopique », qui est un type d'eczéma);
- alfentanil, fentanyl ou méthadone (pour soulager la douleur);
- amiodarone (un médicament utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers);
- amitriptyline, nortriptyline (pour traiter la migraine et d'autres maladies);
- amphotéricine B et voriconazole (pour traiter les infections fongiques);
- anticoagulants de type coumarinique ou dérivés de l'indanedione^s (pour éclaircir le sang et empêcher la formation de caillots);
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'acide acétylsalicylique [aspirine] et l'ibuprofène), qui sont utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre;
- benzodiazépines, p. ex. midazolam, triazolam ou médicaments similaires (pour aider à dormir ou soulager l'anxiété);
- bloqueurs des canaux calciques ou losartan (pour faire baisser la pression sanguine);

- carbamazépine ou phénytoïne (pour traiter l'épilepsie);
- célécoxib (pour traiter certaines formes d'arthrite et d'autres types de douleur);
- cimétidine (pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères gastroduodénaux);
- contraceptifs oraux;
- cyclophosphamide ou alcaloïdes de la pervenche (pour traiter certaines formes de cancer);
- cyclosporine, sirolimus ou tacrolimus (pour prévenir le rejet d'organes);
- diurétiques (médicaments qui font uriner, comme l'hydrochlorothiazide, utilisés pour diminuer la rétention d'eau et abaisser la pression sanguine);
- halofantrine (pour traiter la malaria);
- inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines, pour abaisser le taux de cholestérol);
- ibrutinib (pour traiter certaines formes de cancer);
- ivacaftor (pour traiter la fibrose kystique)
- lemborexant (pour traiter l'insomnie);
- lurasidone (pour traiter les troubles du cerveau);
- médicaments pour traiter les infections (antibiotiques), comme l'azithromycine, l'érythromycine, la rifampine ou la rifabutine;
- olaparib (pour traiter certaines formes de cancer);
- prednisone (pour traiter de nombreux types de maladies inflammatoires et d'allergies);
- saquinavir ou zidovudine, aussi appelée AZT (pour traiter les patients atteints du VIH);
- sulfonyles et autres hypoglycémisants oraux (médicaments contre le diabète);
- théophylline (pour traiter l'asthme);
- tofacitinib (pour traiter la polyarthrite rhumatoïde);
- tolvaptan (pour traiter certaines maladies rénales);
- vitamine A (sous forme d'acide rétinoïque utilisé pour traiter l'acné).

Utilisation du médicament

- Prenez TEVA-FLUCONAZOLE de la manière prescrite par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

Adultes : 100 mg à 200 mg par jour.

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de TEVA-FLUCONAZOLE et la durée du traitement en fonction du type d'infection à traiter.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous prenez soin avez pris une dose trop élevée de TEVA-FLUCONAZOLE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, omettez la dose oubliée et reprenez l'horaire posologique prescrit par votre médecin. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

Effets secondaires possibles de TEVA-FLUCONAZOLE

TEVA-FLUCONAZOLE (comprimés de fluconazole)

Page 56 de 59

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de MÉDICAMENT. Si vous ressentez un effet secondaire qui n’y figure pas, communiquez avec votre médecin.

- maux de tête;
- éruption cutanée;
- douleur au ventre;
- diarrhée;
- nausées et vomissements.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Problèmes cutanés (Syndrome de Stevens-Johnson) : Éruptions cutanées, cloques, démangeaisons partout sur le corps, rougeur de la peau ou de taches rouges qui démangent, gonflement des paupières, du visage ou des lèvres ou de desquamation (peau qui pèle)			✓
Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) : éruption cutanée sévère, fièvre, enflure des ganglions		✓	
Problèmes hépatiques : Douleur au ventre, urine foncée, fièvre, selles de couleur pâle, jaunissement de la peau et du blanc des yeux			✓
FRÉQUENT			
Problèmes cardiaques (prolongation de l'intervalle QT, torsades de pointes) : Battements cardiaques instables ou irréguliers, douleur à la poitrine, essoufflement, étourdissements, perte de connaissance			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Réaction allergique : Enflure du visage, de la gorge, de la bouche ou des extrémités, difficulté à respirer, éruption cutanée ou démangeaisons			✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

- Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-FLUCONAZOLE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario, M1B 2K9 Canada.

Dernière révision : 20 juin 2023