

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP

Contenant en plastique de solution injectable de 100 mL et 200 mL (perfusion intraveineuse 2 mg/mL)

Agent antifongique

Corporation Baxter
7125 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
Canada L5N 0C2

DATE DE RÉVISION :
09 octobre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 243891

Table des matières

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION.....	3
SUMMARY PRODUCT INFORMATION.....	3
INDICATIONS AND CLINICAL USE	3
CONTRAINDICATIONS	3
WARNINGS AND PRECAUTIONS	4
ADVERSE REACTIONS.....	7
DRUG INTERACTIONS	12
OVERDOSAGE	27
ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY	28
STORAGE AND STABILITY	32
SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS.....	32
DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING	32
PART II: SCIENTIFIC INFORMATION	34
PHARMACEUTICAL INFORMATION.....	34
CLINICAL TRIALS	34
DETAILED PHARMACOLOGY	39
MICROBIOLOGY	40
TOXICOLOGY	44
REFERENCES	53
PART III: CONSUMER INFORMATION.....	57

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP

Contenant en plastique de solution injectable de 100 mL et 200 mL (perfusion intraveineuse 2 mg/mL)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	200 mg/100 mL, 400 mg/200 mL	Chlorure de sodium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP est indiqué pour :

1. le traitement de la candidose oropharyngée et œsophagienne. Le fluconazole est également efficace pour traiter les candidoses généralisées graves, notamment urinaires, péritonéales et pulmonaires.
2. le traitement de la méningite cryptococcique;
3. la prévention des récurrences de méningite cryptococcique chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Avant le traitement, les spécimens pour les cultures fongiques et autres analyses de laboratoire (sérologie, histopathologie) doivent être obtenus afin d'isoler et d'identifier les organismes responsables. Il est possible d'amorcer le traitement avant de connaître les résultats des cultures et autres analyses de laboratoire, mais le traitement anti-infectieux devra être ajusté en conséquence dès l'obtention des résultats.

Prophylaxie :

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP est également indiqué pour diminuer l'incidence des candidoses en cas de transplantation de moelle osseuse chez des patients qui reçoivent une chimiothérapie cytotoxique et/ou une radiothérapie.

CONTRE-INDICATIONS

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP est contre-indiqué chez les patients ayant déjà présenté une hypersensibilité au fluconazole, à l'un de ses excipients ou à un autre composé azolé.

L'administration concomitante de médicaments reconnus pour prolonger l'intervalle QT, qui sont métabolisés par l'enzyme CYP3A4, tels que l'érythromycine, la pimozide et la quinidine, est contre-indiquée chez les patients recevant du fluconazole (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP doit être administré avec prudence aux patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique.

Atteinte hépatique : le fluconazole a été associé à de rares cas d'hépatotoxicité grave, notamment des cas mortels, principalement chez des patients atteints d'une maladie grave sous-jacente. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucun lien direct n'a été mis en évidence avec la dose quotidienne totale, la durée du traitement, le sexe ou l'âge du patient. Sauf exception, l'hépatotoxicité du fluconazole est généralement réversible après interruption du traitement. Les patients qui présentent des anomalies de résultats aux épreuves de la fonction hépatique durant le traitement par le FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pour déceler l'apparition d'une affection hépatique plus grave. Il faut interrompre l'administration de FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP en cas de signes et symptômes cliniques suggérant une affection hépatique attribuable au fluconazole.

Le fluconazole doit être administré avec prudence aux patients présentant un dysfonctionnement rénal (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Une insuffisance surrénalienne a été signalée chez des patients prenant d'autres agents azolés (p. ex. le kétoconazole). Une insuffisance surrénalienne réversible a été signalée chez des patients lors de la prise de fluconazole ou lors de l'interruption de celle-ci (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Anaphylaxie : de rares cas d'anaphylaxie ont été signalés.

Appareil cutané : les patients ont rarement développé des affections cutanées exfoliatives durant le traitement par le fluconazole. Chez les patients atteints de maladies sous-jacentes graves (principalement le SIDA et une malignité), ces affections ont rarement eu une issue fatale. Il convient de surveiller étroitement les patients chez qui des éruptions cutanées se manifestent durant le traitement par le FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP et d'interrompre l'administration du médicament si les lésions évoluent.

Sensibilité/résistance

Le développement d'une résistance au fluconazole n'a pas été étudiée; on a toutefois signalé des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, qui sont souvent intrinsèquement non sensibles au fluconazole (p. ex., *Candida krusei*). Ces types de cas exigent parfois un autre traitement antifongique.

Comme pour d'autres anti-infectieux utilisés à des fins prophylactiques, la prudence médicale impose de faire un usage judicieux du fluconazole en prophylaxie, compte tenu du risque théorique d'émergence de souches résistantes.

Allongement de l'intervalle QT

Certains dérivés azolés, dont le fluconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT sur un électrocardiogramme. Dans le cadre de la pharmacovigilance, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été observés chez des patients prenant du fluconazole. Ces cas se sont présentés, entre autres, chez des patients gravement malades présentant plusieurs facteurs de risque combinés, notamment une cardiopathie structurelle, des anomalies électrolytiques, et des médicaments administrés en concomitance, susceptibles d'avoir contribué à la réaction. Les patients présentant une hypokaliémie ou une insuffisance cardiaque avancée sont plus susceptibles de présenter des arythmies ventriculaires et des torsades de pointes menaçant le pronostic vital. Le risque d'événements proarythmiques augmente avec l'administration concomitante d'autres médicaments provoquant l'allongement de l'intervalle QT tels que certains antiarythmiques, antihistaminiques, psychotropes ou antibactériens. L'administration concomitante de ces médicaments doit être faite avec prudence et sous étroite surveillance (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP doit être administré avec prudence à ces patients, car leur état est susceptible de conduire à une arythmie (**voir Interactions médicamenteuses – Médicaments allongeant l'intervalle QTc, ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses et EFFETS INDÉSIRABLES**).

Médicaments métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4

Le fluconazole est un inhibiteur modéré du CYP2C9 et du CYP3A4, ainsi qu'un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19. Les patients traités par le fluconazole qui reçoivent un traitement concomitant par des médicaments présentant un intervalle thérapeutique étroit qui sont métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4 doivent faire l'objet d'une surveillance (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Le fluconazole ne doit pas être administré aux femmes enceintes sauf chez les patientes présentant une infection fongique grave ou menaçant le pronostic vital et chez qui les avantages escomptés de l'administration de FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP (fluconazole) l'emportent sur les risques pour le fœtus. Si le médicament est utilisé en cours de

grossesse, ou si une grossesse survient pendant le traitement, il importe d'informer la patiente du risque auquel le fœtus est exposé.

Des cas rapportés et des études observationnelles ont semblé montrer un risque accru d'avortement spontané et d'anomalies congénitales chez des nourrissons dont les mères avaient reçu une dose aussi faible que 150 mg de fluconazole en dose unique ou en dose répétées pendant le premier trimestre.

Des cas d'anomalies congénitales multiples ont été signalés chez des nourrissons dont les mères avaient reçu de fortes doses (400 à 800 mg/jour) de fluconazole pour traiter une coccidioïdomycose (indication non autorisée). Dans tous les cas signalés, l'exposition au fluconazole a commencé dès le premier trimestre et a duré trois mois ou plus.

On a signalé des cas d'anomalies congénitales rares et particuliers chez des nourrissons dont les mères avaient reçu des doses élevées de fluconazole (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 **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaitent :

Le fluconazole étant sécrété dans le lait maternel en concentrations similaires à celles du plasma, son administration n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Femmes en âge de procréer :

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive fiable pour toute la durée du traitement par FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP et pendant environ une semaine (5 à 6 demi-vies) après la prise de la dernière dose (voir **Femmes enceintes**).

Enfants:

Un essai contrôlé, randomisé, ouvert a démontré l'efficacité du fluconazole pour traiter la candidose oropharyngée chez des enfants âgés de 6 mois à 13 ans.

Lors d'une étude non comparative auprès d'enfants présentant des infections fongiques généralisées graves, le fluconazole a été efficace dans le traitement de la septicémie à *Candida* (10 patients guéris sur 11) et la candidose disséminée (5 patients sur 6 guéris ou dont l'état s'est amélioré).

Le fluconazole a été efficace pour enrayer la méningite cryptococcique et/ou l'infection cryptococcique disséminée dans un groupe de 6 enfants traités dans le cadre d'une étude humanitaire du fluconazole pour le traitement des mycoses graves ou menaçant le pronostic vital. On ne dispose d'aucun renseignement concernant l'efficacité du fluconazole pour le traitement primaire de la méningite cryptococcique chez l'enfant.

En outre, la possibilité d'administrer le **fluconazole** aux enfants atteints de méningite cryptococcique, d'œsophagite à candida ou de candidose généralisée s'appuie sur le fait que ce médicament est approuvé pour traiter les mêmes affections chez l'adulte; par ailleurs, des études pharmacocinétiques menées chez l'enfant (voir **PHARMACOLOGIE**) ont établi la proportionnalité des doses indiquées pour les enfants et des doses pour adultes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On a établi l'innocuité du fluconazole chez l'enfant après l'avoir administré à 577 enfants âgés de 1 jour à 17 ans ayant reçu des doses allant de 1 à 15 mg/kg/jour pendant 1 à 1 616 jours (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'efficacité du fluconazole n'a pas été établie chez les enfants de moins de 6 mois. Un petit nombre de patients (29) âgés de 1 jour à 6 mois ont été traités sans problèmes avec le fluconazole.

Personnes âgées :

Le fluconazole a été bien toléré par des patients de 65 ans et plus.

Le fluconazole est éliminé principalement par excrétion rénale sous forme intacte. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale réduite, il faut faire preuve de prudence chez ces patients 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 transplantation de moelle osseuse avec un traitement prophylactique par le fluconazole, l'incidence des interruptions de traitement dues aux effets indésirables (4,3 %) était plus élevée que chez des patients plus jeunes (1,7 %).

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Chez certains patients, surtout ceux qui ont une maladie sous-jacente grave telle que le SIDA ou le cancer, on a observé une variation des résultats des tests des fonctions hématologique et rénale, ainsi que des anomalies hépatiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) durant un traitement par le fluconazole et des agents de comparaison, mais on n'a pas clairement établi la portée clinique de ces phénomènes ni leur lien avec le traitement.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les données concernant

les effets indésirables du médicament provenant des essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables associés au médicament et pour en estimer la fréquence.

Chez les patientes recevant une dose unique pour une candidose vaginale :

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

ADULTES

Lors d'essais cliniques menés chez plus de 4 000 patients ayant reçu le fluconazole pendant 7 jours ou plus, des événements indésirables ont été observés dans 16 % des cas.

Le traitement a été interrompu chez 1,5 % des patients en raison des événements indésirables cliniques et chez 1,3 % des patients en raison de résultats anormaux lors des épreuves de laboratoire.

Des événements indésirables cliniques ont été signalés plus fréquemment chez les patients infectés par le VIH (21 %) que chez les patients non infectés par le VIH (13 %). Toutefois, le profil des événements indésirables était similaire chez tous ces patients. Les proportions d'interruptions du traitement en raison des événements indésirables cliniques étaient similaires dans les deux groupes (1,5 %).

Les deux événements indésirables cliniques les plus graves observés lors des essais cliniques portant sur le fluconazole étaient :

1. Les affections cutanées exfoliatives
2. La nécrose hépatique

Comme la plupart de ces patients présentaient une maladie sous-jacente grave (principalement le SIDA ou une malignité) et recevaient plusieurs médicaments administrés en concomitance, notamment de nombreux médicaments ayant des effets hépatotoxiques ou associés à des affections cutanées exfoliatives, la relation causale entre ces réactions et le fluconazole n'est pas certaine. Deux cas de nécrose hépatique et un cas d'affection cutanée exfoliative (syndrome de Stevens-Johnson) ont eu une issue fatale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les événements indésirables cliniques suivants liés au traitement ont été observés avec une incidence de 1 % ou plus chez 4 048 patients recevant du fluconazole pendant 7 jours ou plus lors d'essais cliniques :

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

Appareil cutané : éruption cutanée (1,8 %).

Appareil gastro-intestinal : douleurs abdominales (1,7 %), diarrhée (1,5 %), nausées (3,7 %) et vomissements (1,7 %).

Troubles hépatobiliaires : augmentation du taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase et de phosphatase alcaline.

Les autres événements indésirables cliniques liés au traitement qui ont été observés moins fréquemment (0,2 à < 1 %) sont présentés ci-dessous par système organique :

Peau et annexes: prurit, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse.

Appareil musculo-squelettique : myalgie.

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

Système nerveux autonome : sécheresse buccale, sudation accrue.

Psychiatrie : insomnie, somnolence.

Appareil digestif : anorexie, constipation, dyspepsie, flatulence.

Foie et voies biliaires : cholestase, taux accru de bilirubine, jaunisse.

Appareil sensoriel : dysgueusie.

Hématopoïèse : anémie.

En général : fatigue, malaise, asthénie, fièvre.

Système immunitaire : de rares cas d'anaphylaxie ont été signalés.

Système hépatobiliaire : tant dans le cadre des essais cliniques que depuis la mise sur le marché du produit, de rares cas de réactions hépatiques graves ont été signalés durant le traitement par le fluconazole (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Ces réactions allaient de légères élévations transitoires du taux de transaminases à la mort, en passant par l'hépatite clinique, la cholestase et l'insuffisance hépatique fulminante. Des cas de réactions hépatiques mortelles ont été observés principalement chez des patients atteints de maladies sous-jacentes graves (principalement le SIDA ou une malignité) et prenant souvent plusieurs médicaments administrés en concomitance. Des réactions hépatiques transitoires, y compris l'hépatite et la jaunisse, sont survenues chez des patients ne présentant aucun facteur de risque identifiable. Dans chacun de ces cas, la fonction hépatique est revenue à son état initial après l'interruption du fluconazole.

Dans le cadre de deux essais comparatifs évaluant l'efficacité du fluconazole pour la prévention des récurrences de méningite cryptococcique, on a observé une augmentation significative sur le plan statistique de la médiane des taux d'ASAT (SGOT) par rapport à la valeur initiale de 30 UI/L à 41 UI/L, dans un essai, et de 34 UI/L à 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 des malignités, qui, pour la plupart, prenaient plusieurs médicaments administrés en concomitance, dont bon nombre sont reconnus pour être hépatotoxiques. L'incidence d'un taux sérique de transaminases anormalement élevé était supérieure chez les patients recevant le fluconazole en concomitance avec au moins l'un des médicaments suivants : rifampine, phénytoïne, isoniazide, acide valproïque ou sulfonyles hypoglycémiantes administrés par voie orale.

Pharmacovigilance

En outre, les événements indésirables suivants se sont produits dans des cas où une relation causale n'est pas certaine (p. ex., essais ouverts dans le cadre de la pharmacovigilance) :

Effets cardiovasculaires : allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes (voir **PRÉCAUTIONS – Allongement de l'intervalle QT**).

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

Système nerveux central : crises épileptiques, étourdissements.

Troubles congénitaux et familiaux/génétiques : anomalie congénitale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Appareil cutané : alopecie, pustulose exanthématique aiguë généralisée, œdème facial, affections cutanées exfoliatives comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliative (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), éruption iatrogène, y compris éruption médicamenteuse fixe, sudation accrue, réactions médicamenteuses accompagnée d'une éosinophilie et de symptômes généraux.

Appareil gastro-intestinal : cholestase, sécheresse buccale, lésions hépatocellulaires, dyspepsie, vomissements.

Troubles endocriniens : insuffisance surrénalienne (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Systèmes hématopoïétique et lymphatique : leucopénie, notamment neutropénie et agranulocytose, thrombocytopénie.

Système immunitaire : rares cas d'anaphylaxie, notamment œdème de Quincke, œdème facial et prurit.

Systèmes hépatique et biliaire : toxicité hépatique, y compris de rares décès, insuffisance hépatique, nécrose hépatocellulaire, hépatite et lésions hépatocellulaires.

Métabolisme : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie.

Musculo-squelettique : myalgie.

Système nerveux : tremblements, insomnie, paresthésie, somnolence, vertiges.

Organes sensoriels : dysgueusie.

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : avortement spontané (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Anomalies des épreuves de laboratoire

Fonction hépatique

Une hausse des paramètres biologiques significative sur le plan clinique a été observée dans les proportions suivantes : SGOT : 1 %, SGPT : 1,2 %, phosphatase alcaline : 1,2 %, bilirubinémie totale : 0,3 %. La hausse du taux sérique d'aminotransférases ne dépendait pas de l'âge ni de la voie d'administration (orale ou intraveineuse), mais elle était supérieure chez les patients prenant du

fluconazole en concomitance avec un ou plusieurs des médicaments suivants : rifampine, phénytoïne, isoniazide, acide valproïque ou hypoglycémisants oraux. En outre, des hausses significatives sur le plan clinique étaient plus fréquentes chez les patients qui : 1) présentaient une élévation des taux de SGOT et de SGPT supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale (> 3x LSN) au début de l'étude (valeur initiale), 2) ont reçu un diagnostic d'hépatite à un moment quelconque durant l'étude et 3) ont été reconnus comme des patients alcooliques. Le taux global des élévations d'aminotransférase sérique de plus de 8 fois la limite supérieure de la normale était d'environ 1 % chez les patients traités par le fluconazole lors des essais cliniques (voir le tableau I).

TABLEAU I

PARA-MÈTRE BIOLOGIQUE	NOMBRE DE PATIENTS *	% ANORMAL	NOMBRE DE PATIENTS	% ANORMAL
SGOT SGPT	53 65	VALEUR INITIALE > 3x LSN 9,4 3,1	3 007 2 874	VALEUR INITIALE < 3x LSN 4,2 4,8
SGOT SGPT	160 140	AVEC HÉPATITE 10,6 11,4	2 900 2 799	SANS HÉPATITE 3,9 4,4
SGOT SGPT	42 40	AVEC ALCOOLISME 9,5 10	3 018 2 899	SANS ALCOOLISME 4,2 4,7
SGOT SGPT	144 139	DÉJÀ TRAITÉS PAR FLUCONAZOLE I.V. 5,6 5	2 916 2 800	JAMAIS TRAITÉS PAR FLUCONAZOLE I.V. 4,2 4,7
SGOT SGPT	277 258	≥ ÂGÉS DE 65 ANS OU PLUS 4,3 3,9	2 783 2 681	ÂGÉS DE MOINS DE 65 ANS 4,3 4,8

* REMARQUE : Seuls ont été inclus les patients dont les paramètres ont été mesurés au départ et pendant le traitement.

Fonction rénale

Une hausse des paramètres biologiques significative sur le plan clinique a été observée dans les proportions suivantes : azote uréique sanguine (0,4 %) et créatininémie (0,3 %).

Fonction hématologique

Des écarts significatifs sur le plan clinique des paramètres hématologiques par rapport aux valeurs initiales et pouvant être attribués au fluconazole ont été observés dans les proportions suivantes : hémoglobinémie (0,5 %), numération leucocytaire (0,5 %) et numération plaquettaire totale (0,6 %).

ENFANTS

La nature et la fréquence des événements indésirables et des anomalies de laboratoire observées au cours des essais cliniques réalisés chez l'enfant sont comparables à celles notées chez l'adulte.

Lors d'essais cliniques de phases II/III menés aux États-Unis et en Europe, 577 enfants âgés de 1 jour à 17 ans ont été traités par le fluconazole à des doses allant jusqu'à 15 mg/kg/jour pendant un maximum de 1 616 jours. Des événements indésirables liés au traitement ont été observés chez 13 % des enfants. Les événements le plus fréquemment signalés étaient les vomissements (5,4 %), les douleurs abdominales (2,8 %), les nausées (2,3 %) et la diarrhée (2,1 %). Le traitement a été interrompu chez 2,6 % des patients en raison des événements indésirables cliniques et chez 1,0 % des patients en raison de résultats anormaux lors des épreuves de laboratoire. Les anomalies associées au traitement observées dans les résultats de laboratoire étaient en majorité des élévations des taux de transaminases ou de phosphatases alcalines.

TABLEAU II

Pourcentage de patients ayant subi des effets indésirables liés au traitement

	Fluconazole (N = 577)	Agent de comparaison (N = 451)
Tous effets secondaires confondus	13,0	9,3
Vomissements	5,4	5,1
Douleurs abdominales	2,8	1,6
Nausées	2,3	1,6
Diarrhée	2,1	2,2

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le fluconazole est un inhibiteur modéré des isoenzymes 2C9 et 3A4 du cytochrome P-450 (CYP) ainsi qu'un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19. En plus des interactions observées/documentées présentées ci-dessous, il y a un risque de concentration plasmatique accrue d'autres composés métabolisés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4, lorsque ces composés sont administrés en concomitance avec le 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.

Des interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique ou susceptibles de l'être entre le fluconazole et les médicaments ou classes de médicaments suivants ont été observées :

- Alcaloïdes de la pervenche
- Alfentanil
- Anticoagulants coumariniques ou dérivés de l'indanedione_s
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Amiodarone
- Amitriptyline/Nortriptyline
- Amphotéricine B
- Azithromycine
- Benzodiazépines (à courte durée d'action)
- Carbamazépine
- Célécoxib
- Cimétidine
- Contraceptifs oraux
- Cyclosporine
- Cyclophosphamide
- Fentanyl
- Halofantrine
- Hydrochlorothiazide
- Hypoglycémifiants oraux
- Ibrutinib
- Inhibiteurs calciques
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase
- Losartan
- Médicaments entraînant l'allongement de l'intervalle QTc : pimozide, quinidine, érythromycine
- Méthadone
- Olaparib
- Phénytoïne
- Prednisone
- Rifabutine
- Tolvaptan
- Rifampine
- Saquinavir
- Sirolimus
- Sulfonylurées
- Tacrolimus
- Théophylline

Tofacitinib
Triazolam
Vitamine A
Zidovudine
Voriconazole (inhibiteurs du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4)

§ Les anticoagulants dérivés de l'indanedione ne sont pas offerts au Canada.

Alcaloïdes de la pervenche

Même si ceci n'a pas été démontré au moyen d'études, le fluconazole pourrait augmenter les taux plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche (p. ex. vincristine et vinblastine) et ainsi entraîner une neurotoxicité potentiellement attribuable à l'effet inhibiteur exercé sur le CYP3A4. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue des alcaloïdes de la pervenche (p. ex. vincristine et vinblastine).

Alfentanil

Au cours d'une étude, on a observé une diminution de la clairance et du volume de distribution, ainsi qu'une prolongation de la demi-vie de l'alfentanil à la suite d'un traitement concomitant par le fluconazole. Ce résultat est possiblement attribuable à l'inhibition du CYP3A4 par le fluconazole. Un ajustement de la posologie de l'alfentanil pourrait s'imposer.

Amiodarone

L'administration concomitante de fluconazole et d'amiodarone peut faire augmenter l'allongement de l'intervalle QT. Si l'administration concomitante de fluconazole et d'amiodarone est nécessaire, la prudence est de rigueur, surtout lorsqu'on administre de fortes doses de fluconazole (800 mg).

Amitriptyline, nortriptyline

Le fluconazole augmente l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. Il est conseillé de mesurer les taux de 5-nortriptyline et/ou de S-amitriptyline au début d'une association avec le fluconazole, puis 1 semaine plus tard. La posologie de l'amitriptyline/de la nortriptyline doit être ajustée au besoin.

Amphotéricine B

Les résultats suivants ont été observés lors de l'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B à des souris infectées dont le système immunitaire était normal ou affaibli : léger effet antifongique additif dans les cas d'infection générale par *C. albicans*, aucune interaction dans les cas d'infection intracrânienne par *Cryptococcus neoformans* et antagonisme des deux médicaments dans les cas d'infection générale par *Aspergillus fumigatus*. La portée clinique des résultats obtenus dans le cadre de ces études est inconnue.

Anticoagulants coumariniques ou dérivés de l'indanedione§

Le temps de prothrombine peut augmenter chez les patients recevant le fluconazole en concomitance avec des anticoagulants coumariniques ou dérivés de l'indanedione. Dans le cadre de la

pharmacovigilance, comme avec certains antifongiques azolés, des saignements (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et mélna) ont été signalés, en association avec des augmentations du temps de prothrombine chez des patients recevant du fluconazole en concomitance avec la warfarine. Il pourrait donc être nécessaire d'effectuer des ajustements posologiques de ces anticoagulants. Il est recommandé de surveiller étroitement le temps de prothrombine chez les patients recevant du fluconazole et des anticoagulants coumariniques ou dérivés de l'indanedione (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

[§] Les anticoagulants dérivés de l'indanedione ne sont pas offerts au Canada.

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 ce médicament et du fluconazole, par rapport aux valeurs obtenues avec le flurbiprofène seul. De même, la C_{max} et l'ASC de l'isomère pharmacologiquement actif [S-(+)-ibuprofène] ont augmenté de 15 % et de 82 %, respectivement, lorsque l'ibuprofène racémique (400 mg) a été administré en concomitance avec le fluconazole, par rapport à l'administration de l'ibuprofène racémique administré seul.

Azithromycine

Dans le cadre d'une étude ouverte, randomisée et avec triple permutation menée auprès de 18 sujets en bonne santé, on a évalué 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. Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée entre le fluconazole et l'azithromycine (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

Benzodiazépines (à courte durée d'action)

Après l'administration orale ou intraveineuse de midazolam, le fluconazole a entraîné des augmentations substantielles des concentrations de midazolam et des effets psychomoteurs. Cet effet sur le midazolam semble être plus prononcé suivant l'administration orale de fluconazole que l'administration par voie intraveineuse. Si on entreprend un traitement concomitant par le fluconazole et une benzodiazépine à courte durée d'action métabolisée par le cytochrome P-450, on doit envisager de réduire la dose de benzodiazépine et exercer une surveillance adéquate des patients (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

Le fluconazole augmente l'ASC du triazolam (dose unique) d'environ 50 %, la C_{max} de 20 à 32 % et la demi-vie de 25 à 50 % en raison de l'inhibition du métabolisme du triazolam. Un ajustement de la posologie du triazolam pourrait s'imposer.

Carbamazépine

Le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine, et on a observé une augmentation de 30 % de la concentration sérique de carbamazépine. Il existe donc un risque de voir apparaître les effets toxiques de la carbamazépine. Un ajustement de la posologie de la carbamazépine pourrait s'imposer, selon les mesures et l'effet des concentrations.

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 Cmax 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 événements indésirables de ce dernier.

Cimétidine

L'absorption du fluconazole administré par voie orale ne semble pas influencée par le pH gastrique. On a d'abord administré une dose orale unique de 100 mg de fluconazole seul; deux heures après, on a administré une dose unique de 400 mg de cimétidine à six volontaires de sexe masculin en bonne santé. Après l'administration de cimétidine, on a observé une baisse significative de l'ASC (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) et de la Cmax du fluconazole. La baisse moyenne \pm É.-T. de l'ASC du fluconazole était de 13 % \pm 11 % (plage de -3,4 à -31 %) et la Cmax a diminué de 19 % \pm 14 % (plage de -5 à -40 %). Toutefois, l'administration par voie intraveineuse de 600 à 900 mg de cimétidine sur une période de 4 h (de 1 h avant à 3 h après une dose orale unique de 200 mg de fluconazole) n'a pas eu d'influence sur la biodisponibilité ni sur les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole chez 24 volontaires de sexe masculin en bonne santé (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

Contraceptifs oraux

Deux études de pharmacocinétique portant sur un contraceptif oral combiné et comportant l'administration de doses multiples de fluconazole ont été réalisées. Aucun effet pertinent sur les taux d'hormones n'a été observé dans le cadre de l'étude portant sur le fluconazole à 50 mg, alors que dans le cas d'une dose quotidienne de 200 mg, les ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel ont augmenté de 40 % à 24 %, respectivement. Ainsi, la prise multiple de telles doses de fluconazole risque peu de nuire à l'efficacité du contraceptif oral combiné (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

Cyclosporine

Le fluconazole peut augmenter de façon significative les taux et l'ASC de la cyclosporine chez les patients ayant reçu une transplantation de rein, que leur fonction rénale soit altérée ou non. Il est donc recommandé de surveiller de près les concentrations de cyclosporine de même que la créatininémie chez les patients recevant du fluconazole et de la cyclosporine. Cette association peut être utilisée, à condition de réduire la posologie de la cyclosporine en fonction de la concentration de cyclosporine observée (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

Cyclophosphamide

Le traitement d'association par la cyclophosphamide et le fluconazole entraîne une augmentation du taux sérique de bilirubine et de créatinine. L'association peut être utilisée en prenant en compte le risque d'augmentation du taux sérique de bilirubine et de créatinine. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue de cyclophosphamide.

Fentanyl

Un cas mortel potentiellement attribuable à l'interaction entre le fentanyl et le fluconazole a été signalé. L'auteur a jugé que le patient est décédé d'une intoxication au fentanyl. De plus, dans le cadre d'une étude randomisée et croisée, menée auprès de 12 volontaires en bonne santé, il a été démontré que le fluconazole retarde significativement l'élimination du fentanyl. Une concentration élevée de fentanyl pourrait entraîner une dépression respiratoire. Il faut donc surveiller l'apparition d'effets indésirables graves tels que la dépression respiratoire.

Halofantrine

Le fluconazole peut augmenter la concentration plasmatique d'halofantrine en raison de l'effet inhibiteur du 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 pharmacocinétiques, on a constaté une augmentation de 40 % de la concentration plasmatique du fluconazole chez des volontaires en bonne santé traités par ce médicament qui avaient reçu en concomitance des doses multiples d'hydrochlorothiazide.

Un effet de cette ampleur ne devrait pas commander de modification au schéma posologique du fluconazole chez les patients prenant des diurétiques en concomitance (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

Hypoglycémiant oraux

Une hypoglycémie significative sur le plan clinique peut être provoquée par l'administration de fluconazole avec des hypoglycémiant oraux; on a signalé un cas de décès par hypoglycémie attribuable à l'administration concomitante de fluconazole et de glyburide. Le fluconazole diminue le métabolisme du tolbutamide, du glyburide et du glipizide et augmente la concentration plasmatique de ces médicaments. Lorsque le fluconazole est administré en concomitance avec ces médicaments ou avec d'autres sulfonylurées hypoglycémiantes administrées par voie orale, il convient de surveiller étroitement les taux de glycémie et d'ajuster au besoin la dose de sulfonylurée (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

Ibrutinib

Les inhibiteurs modérés de la 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 présente le potentiel d'accroître l'exposition générale aux inhibiteurs calciques. Il est recommandé de vérifier souvent l'apparition d'événements indésirables.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse augmente lorsqu'on administre le fluconazole en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4, tels que

l'atorvastatine et la simvastatine, ou par le CYP2C9, tels que la fluvastatine. Si un traitement concomitant est 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 les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase si on observe une hausse marquée du taux de créatine kinase, qu'on diagnostique ou qu'on soupçonne la présence d'une myopathie/rhabdomyolyse.

Losartan

Le fluconazole inhibe le métabolisme du losartan en E-3174, métabolite actif responsable en majeure partie de l'effet antagoniste du losartan sur les récepteurs de l'angiotensine II. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de la tension artérielle de manière continue.

Médicaments entraînant l'allongement de l'intervalle QTc :

L'administration de fluconazole chez des patients prenant en même temps des médicaments métabolisés par le système du cytochrome P-450 peut être associée à une hausse de la concentration sérique de ces médicaments. En l'absence de données formelles, il convient d'être prudent lorsqu'on administre de tels médicaments en concomitance avec le fluconazole (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Allongement de l'intervalle QT**). Le patient doit être surveillé étroitement.

L'utilisation concomitante des produits médicinaux suivants est contre-indiquée :

Pimozide : bien qu'aucune étude n'ait été menée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide pourrait entraîner une inhibition du métabolisme du pimozide. Des concentrations plasmatiques accrues de pimozide peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT et, rarement, la survenue de torsades de pointes. L'administration concomitante de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Quinidine : bien qu'aucune étude n'ait été menée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine pourrait entraîner une inhibition du métabolisme de la quinidine. L'utilisation de la quinidine a été associée à un allongement de l'intervalle QT et, rarement, à la survenue de torsades de pointes. L'administration concomitante de fluconazole et de quinidine est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Érythromycine : L'utilisation concomitante de fluconazole et d'érythromycine présente le potentiel d'augmenter le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, en conséquence, la survenue d'une mort subite. L'administration concomitante de fluconazole et d'érythromycine est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Dans une vaste cohorte de patients, l'ajustement multivariable du taux de mort subite d'origine cardiaque était cinq fois plus élevé chez les personnes recevant des inhibiteurs du CYP3A et de l'érythromycine en concomitance, comparativement au taux observé chez les personnes n'ayant utilisé ni des inhibiteurs du CYP3A ni aucun des médicaments antibiotiques inclus dans l'étude.

Méthadone

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

Bien que des études n'aient pas été réalisées à ce sujet, le fluconazole a le potentiel d'augmenter l'exposition générale à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) métabolisés par le CYP2C9 (p. ex. naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Il est recommandé de surveiller fréquemment l'apparition d'événements indésirables et toxiques liés aux AINS. Un ajustement de la posologie des AINS pourrait être nécessaire.

Olaparib

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4, comme le fluconazole, augmentent la concentration plasmatique de l'olaparib; leur administration concomitante n'est pas recommandée. Si leur administration concomitante ne peut être évitée, la dose d'olaparib devra être ajustée.

Phénytoïne

Le fluconazole augmente la concentration plasmatique de la phénytoïne. Il est donc recommandé de surveiller attentivement la concentration de phénytoïne chez les patients recevant du fluconazole et de la phénytoïne en concomitance (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

Prednisone

On a signalé le cas d'un receveur de transplantation hépatique sous prednisone chez lequel est apparue une insuffisance corticosurrénalienne aiguë à l'issue d'un traitement de 3 mois par le fluconazole. L'interruption du fluconazole aurait vraisemblablement causé une intensification de l'activité du CYP3A4, ce qui aurait entraîné un métabolisme accru 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 administrés en concomitance, ce qui entraîne une augmentation de la concentration sérique de la rifabutine pouvant atteindre 80 %. Des cas d'uvéïte ont été signalés chez des patients à qui le fluconazole et la rifabutine étaient administrés en concomitance.

Les patients recevant la rifabutine et le fluconazole **en** concomitance doivent donc être étroitement surveillés (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

Rifampine

La rifampine stimule le métabolisme du fluconazole administré en concomitance. Selon la situation clinique, il faut envisager d'augmenter la dose de fluconazole lorsqu'il est administré en concomitance avec la rifampine (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

Saquinavir

Le fluconazole augmente l'ASC du saquinavir d'environ 50 % et la Cmax d'environ 55 %; il réduit la clairance du saquinavir d'environ 50 % en raison de l'inhibition du métabolisme hépatique du saquinavir par le CYP3A4 et l'inhibition de la glycoprotéine P. Un ajustement de la posologie 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 augmente les concentrations plasmatiques de sirolimus vraisemblablement en inhibant le métabolisme du sirolimus par l'intermédiaire du CYP3A4 et de la glycoprotéine P. Cette association pourrait être utilisée en ajustant la posologie du sirolimus en fonction des mesures de l'effet/de la concentration. La prudence est de rigueur, et il importe d'être à l'affût de toute manifestation de toxicité accrue du sirolimus.

Sulfonylurées

On a montré que le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfonylurées administrées par voie orale (p. ex. chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) en concomitance, chez des volontaires en bonne santé.

Lors d'un traitement concomitant, la surveillance fréquente de la glycémie et la réduction appropriée de la posologie des sulfonylurées sont recommandées (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Hypoglycémiantes oraux).

Tacrolimus

Le fluconazole augmente considérablement les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale, soit jusqu'à 5 fois, en raison de l'inhibition du métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4. Or, les taux élevés de tacrolimus sont associés à une néphrotoxicité. Il faut apporter un ajustement posologique au tacrolimus en fonction de la concentration de ce médicament. Chez les patients qui reçoivent le tacrolimus et le fluconazole en concomitance, il importe d'être à l'affût des effets indésirables du tacrolimus, et tout particulièrement de manifestations de néphrotoxicité (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

Théophylline

Les patients qui reçoivent une forte dose de théophylline ou qui présentent, par ailleurs, un risque accru de toxicité en prenant de la théophylline doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter des signes éventuels de toxicité de la théophylline pendant l'administration de fluconazole. Le traitement doit être modifié en cas d'apparition de signes de toxicité. Le fluconazole augmente les concentrations sériques de théophylline. Il est donc recommandé de surveiller attentivement la concentration de théophylline chez les patients recevant du fluconazole et de la théophylline en concomitance (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

Tofacitinib

L'exposition augmente lorsque le tofacitinib est administré conjointement avec des médicaments qui entraînent une inhibition modérée du CYP3A4 et une inhibition du CYP2C19 (p. ex., fluconazole).

Tolvaptan

L'exposition augmente considérablement (200 % d'augmentation de l'ASC et 80 % de la Cmax) lorsque le tolvaptan, un substrat de la CYP3A4, est administré en concomitance avec le fluconazole, un inhibiteur modéré de la 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 augmente l'ASC du triazolam (dose unique) d'environ 50 %, la Cmax de 20 % à 32 % et la demi-vie de 25 % à 50 % en raison de l'inhibition du métabolisme du triazolam. Un ajustement de la posologie 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'interruption du traitement par le fluconazole. Cette association peut être utilisée, mais il faut prendre en compte l'incidence des effets indésirables liés au SNC.

Zidovudine

Le fluconazole augmente la Cmax et l'ASC de la zidovudine de 84 % et de 74 %, respectivement, ce qui est attribuable à une réduction d'environ 45 % de la clairance de la zidovudine administrée par voie orale. La demi-vie de la zidovudine a aussi été prolongée, soit d'environ 128 %, à la suite d'un traitement d'association avec le fluconazole. Il convient de surveiller les patients recevant cette association pour détecter l'apparition éventuelle d'effets indésirables attribuables à la zidovudine. Une réduction de la posologie de la zidovudine pourrait être envisagée (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

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

Éviter l'administration concomitante de voriconazole et de fluconazole, quelles que soient les doses. Surveiller l'apparition d'événements indésirables ou de manifestations de toxicité du voriconazole, en particulier si le traitement par le voriconazole est instauré dans les 24 heures suivant la prise de la dernière dose de fluconazole (voir **ESSAIS CLINIQUES – Étude sur les interactions médicamenteuses**).

Des études sur les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été effectuées, mais de telles interactions peuvent néanmoins se produire.

Interactions entre le médicament et les résultats de laboratoire

Aucune interaction connue.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La dose quotidienne de fluconazole doit être établie en fonction du micro-organisme responsable de l'infection, de l'état du patient et de sa réponse au traitement. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques et les résultats de laboratoire indiquent que l'infection fongique est guérie

ou a régressé. Une durée de traitement insuffisante risque de provoquer la récurrence de l'infection évolutive. Les patients atteints du SIDA et de méningite cryptococcique ou de candidose oropharyngée récurrente ont généralement besoin d'un traitement d'entretien pour éviter les rechutes.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes et enfants (voir aussi MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE)

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 proche de l'état d'équilibre dès le deuxième jour. Les patients présentant des infections aiguës doivent recevoir, le premier jour du traitement, une dose d'attaque égale à deux fois la dose quotidienne, sans dépasser la dose unique maximale de 400 mg pour les adultes ou de 12 mg/kg pour les enfants.

TABLEAU III
Schéma d'équivalence des doses

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

* Chez certains enfants plus âgés, la clairance peut être similaire à celle de l'adulte. Il n'est pas recommandé d'administrer des doses totales de plus de 600 mg par jour.

TABLEAU IV

Guide thérapeutique recommandé		
Indication	Adultes	Enfants
Candidose oropharyngée	100 mg une fois par jour pendant au moins 2 semaines pour réduire les risques de rechute.	3 mg/kg une fois par jour pendant au moins 2 semaines pour réduire les risques de rechute.
Candidose œsophagienne	100 à 200 mg une fois par jour pendant un minimum de 3 semaines, et pendant au moins 2 semaines après la disparition des symptômes.	3 à 6 mg/kg une fois par jour pendant un minimum de 3 semaines, et pendant au moins 2 semaines après la disparition des symptômes.

Guide thérapeutique recommandé		
Indication	Adultes	Enfants
Candidose généralisée (septicémie à <i>Candida</i> et candidoses disséminées)	200 à 400 mg une fois par jour pendant un minimum de 4 semaines, et pendant au moins 2 semaines après la disparition des symptômes.	Des doses de 6 mg/kg à 12 mg/kg par jour ont été administrées dans le cadre d'une étude ouverte non comparative auprès d'un petit nombre de patients.
Méningite cryptococcique	200 à 400 mg une fois par jour. On ne connaît pas la durée du traitement pour la méningite cryptococcique, mais une durée minimale de 10 semaines est recommandée pour le traitement initial.	6 à 12 mg/kg une fois par jour. La durée recommandée du traitement initial est de 10 à 12 semaines après avoir obtenu un résultat négatif à la culture du liquide céphalo-rachidien.
Prévention des récurrences de méningite cryptococcique chez les patients atteints du SIDA	200 mg une fois par jour.	6 mg/kg une fois par jour.

Nouveau-nés prématurés

L'expérience avec le fluconazole chez les nouveau-nés se limite à des études de pharmacocinétique menées chez des nouveau-nés prématurés (voir **MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Compte tenu de la prolongation de la demi-vie observée chez les nouveau-nés prématurés (âge gestationnel de 26 à 29 semaines), ces enfants doivent recevoir la même dose (en mg/kg) que les enfants plus âgés durant les deux premières semaines de vie, mais à intervalles de 72 heures. Après les 2 premières semaines, la dose doit être administrée une fois par jour.

Nouveau-nés

On ne dispose pas de renseignements sur les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole chez les nouveau-nés à terme.

Prophylaxie chez les patients adultes

La dose quotidienne de fluconazole recommandée pour la prévention de la candidose chez les patients adultes ayant reçu une transplantation de moelle osseuse est de 400 mg une fois par jour. Les patients chez qui l'on anticipe une granulocytopénie grave (moins de 500 neutrophiles/mm³) doivent commencer une prophylaxie au fluconazole plusieurs jours avant l'apparition prévue de la neutropénie et la

poursuivre pendant 7 jours après que le nombre de neutrophiles est devenu supérieur à 1 000 cellules/mm³.

La perfusion intraveineuse de fluconazole doit être administrée à une vitesse maximale d'environ 200 mg/h sous forme de perfusion continue.

Posologie chez les patients dont la fonction rénale est altérée

Adultes

Le fluconazole est éliminé principalement par excrétion rénale sous forme intacte. Les patients dont la fonction rénale est altérée doivent recevoir une dose d'attaque de 50 à 400 mg (pour les enfants, voir ci-dessous). Après la dose d'attaque, la dose quotidienne (selon l'indication) se calcule d'après le tableau suivant :

TABLEAU V

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

Les patients sous hémodialyse devraient recevoir 100 % de la dose recommandée après chacune des séances d'hémodialyse; les jours où ils ne sont pas sous dialyse, ces patients devraient recevoir une dose réduite en fonction de leur clairance de la créatinine.

Lorsque la créatinine sérique est la seule mesure de la fonction rénale dont on dispose, la formule suivante (en fonction du sexe, du poids et de l'âge du patient) doit être utilisée pour estimer le taux de clairance de la créatinine.

TABLEAU VI

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

Enfants

Bien que les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole n'aient pas fait l'objet d'études chez les enfants atteints d'insuffisance rénale, il est recommandé de réduire la posologie pour ces enfants de manière proportionnelle à la réduction posologique indiquée pour les adultes. La formule suivante peut être utilisée pour estimer la clairance de la créatinine chez l'enfant :

$$\frac{K \times \text{longueur ou taille (cm)}}{\text{créatinine sérique (mg/100 mL)}}$$

(Avec K = 0,55 pour les enfants de plus d'un an et 0,45 pour les nourrissons.)

Administration

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP en contenant de plastique INTRAVIA est présenté en deux formats donnant des doses totales différentes; 200 mg/100 mL et 400 mg/200 mL (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**). Veiller à ce que la dose appropriée soit administrée conformément aux prescriptions d'un médecin. Au cas où un contenant de format incorrect serait administré, prière de voir **SURDOSAGE**.

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP en contenant de plastique INTRAVIA est destiné uniquement aux perfusions intraveineuses à l'aide de matériel stérile. La perfusion intraveineuse de fluconazole doit être administrée à une vitesse maximale d'environ 200 mg/h sous forme de perfusion continue.

Laisser la poche dans son suremballage jusqu'au moment de l'utilisation. Celui-ci protège le produit de l'humidité. La poche intérieure préserve la stérilité du produit.

Effectuer une inspection visuelle du contenant. Si le protecteur de l'orifice d'administration est endommagé, détaché ou absent, jeter le contenant, car la stérilité de la canalisation pourrait être compromise.

Avant d'administrer, examiner la solution pour détecter la présence de particules ou de décoloration. Ne pas administrer la solution si elle est trouble, si un dépôt est visible ou si le sceau de sécurité n'est pas intact.

NON DESTINÉ À L'USAGE MULTIDOSE : usage unique. Jeter toute portion non utilisée.

Relier un dispositif de perfusion intraveineuse au contenant de FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP. Perfuser le FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP à une vitesse maximale de 200 mg/h. Purger la solution de fluconazole qui reste dans le dispositif de perfusion à l'aide d'une solution saline normale stérile. Comme le fluconazole est présenté sous forme de solution saline diluée, il faut tenir compte du débit de perfusion chez les patients qui suivent un régime pauvre en sodium ou en liquide.

MISE EN GARDE : ne pas utiliser les contenants de plastique pour des raccords en série. Une telle utilisation pourrait causer une embolie gazeuse provoquée par l'air résiduel provenant du contenant principal, avant que l'administration de la solution du contenant secondaire ne soit terminée. Ne pas ajouter d'autres médicaments.

Incompatibilité

Il est recommandé de perfuser séparément la solution intraveineuse de FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP.

Compatibilité

Dispositifs de perfusion intraveineuse.

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP pour perfusion intraveineuse est compatible (sans risque d'absorption) avec les dispositifs d'administration munis d'une tubulure (en PVC), d'un adaptateur Luer verrouillant femelle (en oxyde de phénylène modifié), d'un régulateur de débit (en latex), d'une chambre compte-gouttes (en polypropylène) et d'un perforateur (en polypropylène).

Reconstitution

Sans objet.

SURDOSAGE

Symptômes : on a signalé des cas de surdosage avec le fluconazole s'accompagnant d'hallucinations et d'un comportement paranoïde.

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

Des souris et des rats ayant reçu de très fortes doses de fluconazole, par voie orale ou intraveineuse, ont présenté divers signes non spécifiques à l'agonie, notamment un ralentissement d'activité, de l'ataxie, une hypoventilation, du ptosis, un larmoiement, de la salivation, de l'incontinence urinaire et de la cyanose. La mort a parfois été précédée de convulsions cloniques.

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le fluconazole est un inhibiteur très sélectif de la déméthylation C-14 d'un stérol avec médiation du cytochrome P-450 fongique. La déméthylation des cellules mammaliennes est beaucoup moins sensible à l'effet inhibiteur du fluconazole. La perte subséquente de stérol normal coïncide avec l'accumulation de 14- α -méthylstéroïdes dans les cellules fongiques, et cette réaction est peut-être à l'origine de l'activité fongistatique du fluconazole.

Pharmacodynamique

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 clinique significatif sur le métabolisme des glucides ou des lipides chez l'humain. Chez des volontaires en bonne santé, l'administration de fluconazole (à des doses variant entre 200 et 400 mg une fois par jour, pendant 14 jours au maximum) a eu des effets faibles et incohérents sur les concentrations de testostérone et de corticostéroïdes endogènes, ainsi que sur la réponse du cortisol à une stimulation par l'adrénocorticotrophine (ACTH).

Pharmacocinétique

Absorption :

Adultes

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole sont similaires après une administration par voie orale ou par voie intraveineuse et ne semblent pas influencées par le pH gastrique. Chez des volontaires en bonne santé, la biodisponibilité du fluconazole administré par voie orale équivaut à plus de 90 % de la biodisponibilité de l'administration par voie intraveineuse. La presque totalité du médicament administré passe dans la circulation générale; il ne semble donc y avoir aucun signe de métabolisme de premier passage du médicament. En outre, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie lorsqu'on passe de la voie orale à la voie intraveineuse ou *vice versa*.

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est rapidement atteinte après administration orale du médicament chez des volontaires en bonne santé et à jeun, en général entre 1 et 2 h après l'administration, avec une demi-vie d'élimination plasmatique terminale d'environ 30 h (comprise entre 20 et 50 h) après administration orale. La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet d'administrer une seule dose par jour de fluconazole pour traiter les infections fongiques.

Chez des volontaires en bonne santé et à jeun, l'administration d'une dose orale unique de 400 mg de fluconazole a donné une C_{max} moyenne de 6,72 μ g/mL (plage : 4,12 à 8,08 μ g/mL); après des doses orales uniques de 50 à 400 mg, la concentration plasmatique du fluconazole et son ASC (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) sont proportionnelles à la dose.

Chez des volontaires en bonne santé, après administration orale d'une seule capsule de 50 mg, la biodisponibilité du fluconazole mesurée par la C_{max} et l'ASC n'était pas influencée par les aliments, mais le T_{max} avait doublé.

Après administration de doses orales de 50 à 400 mg une fois par jour, l'état d'équilibre est atteint au bout de 5 à 10 jours. L'administration d'une dose d'attaque le premier jour du traitement équivalant à deux fois la dose quotidienne habituelle permet d'atteindre une concentration plasmatique près de l'état d'équilibre dès le deuxième jour.

Propriétés pharmacocinétiques chez les femmes qui allaitent

Une étude pharmacocinétique réalisée auprès de dix femmes en lactation, mais qui avaient cessé de façon temporaire ou permanente d'allaiter leur nourrisson, a permis d'évaluer les concentrations de fluconazole dans le plasma et le lait maternel dans les 48 heures suivant l'administration d'une dose unique de 150 mg de fluconazole. Le fluconazole a été détecté dans le lait maternel à une concentration moyenne d'environ 98 % de celle mesurée dans le plasma maternel. La concentration maximale moyenne dans le lait maternel était de 2,61 mg/L 5,2 heures après l'administration de la dose, soit une concentration semblable à celle observée dans le plasma maternel (2,61 mg/L 2,6 heures après la dose), et la demi-vie d'élimination du lait maternel était approximativement égale à la demi-vie d'élimination plasmatique, soit 30 heures.

Distribution :

Le volume de distribution apparent du fluconazole est approximativement celui de l'eau corporelle totale. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (11 à 12 %) et il est constant sur toute la gamme des concentrations évaluées (0,1 mg/L à 10 mg/L). Ce taux de fixation aux protéines n'a pas de signification clinique. Après l'administration d'une ou de plusieurs doses par voie orale pendant une période allant jusqu'à 14 jours, le fluconazole pénètre dans tous les tissus et les liquides de l'organisme qui ont été analysés (voir le tableau VII). Chez des volontaires en bonne santé, la concentration de fluconazole dans la salive était égale ou légèrement supérieure à la concentration plasmatique, quelles que soient la dose, la voie d'administration ou la durée du traitement. Chez des patients atteints de bronchectasie, la concentration de fluconazole dans les expectorations mesurée 4 h et 24 h après l'administration d'une dose orale unique de 150 mg était égale à la concentration plasmatique. Chez des patients atteints de méningite fongique, la concentration de fluconazole dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) était égale à environ 80 % de sa concentration plasmatique. D'après la concentration du fluconazole dans le sang total, le médicament pénètre librement dans les érythrocytes et y maintient une concentration équivalente à celle du plasma.

TABLEAU VII

Tissu ou liquide	Rapport de la concentration de fluconazole dans les tissus (liquides)/concentration plasmatique*
Liquide céphalo-rachidien ⁺	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 concentrations plasmatiques concomitantes chez des sujets dont la fonction rénale est normale.

+ Indépendamment du degré d'inflammation méningée.

Métabolisme et excrétion :

Le fluconazole est éliminé principalement par les reins, et environ 80 % de la dose administrée passe dans l'urine sous forme inchangée. Après l'administration de fluconazole radiomarqué, plus de 90 % du traceur radioactif est excrété dans l'urine. Environ 11 % de la radioactivité de l'urine est due aux métabolites. Par ailleurs, 2 % des substances radioactives sont excrétées dans les fèces.

Les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole ne semblent pas influencées par l'âge uniquement, mais une réduction de la fonction rénale les altère de façon marquée. Il existe une relation inversement proportionnelle entre la demi-vie d'élimination et la clairance de la créatinine. Il est parfois nécessaire de réduire la dose de fluconazole chez les patients dont la fonction rénale est altérée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une séance d'hémodialyse de 3 h réduit la concentration plasmatique d'environ 50 %.

Allongement de l'intervalle QT

Le fluconazole entraîne l'allongement de l'intervalle QT par l'inhibition du courant potassique rectifiant (I_{Kr}). L'allongement de l'intervalle QT provoqué par d'autres produits pharmaceutiques (comme l'amiodarone) peut être aggravé par l'inhibition du cytochrome P-450 (CYP) 3A4 (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Populations particulières et états pathologiques

Enfants :

Pharmacocinétique

Chez l'enfant, on a observé les paramètres pharmacocinétiques suivants {Moyenne avec (c.v. en %)} :

TABLEAU VIII

Âge	Dose (mg/kg)	Clairance (mL/min/kg)	Demi-vie (h)	Cmax (µg/mL)	Vd (L/kg)
9 mois à 13 ans	Unique – orale 2 mg/kg	0,40 (38 %) N = 14	25,0	2,9 (22 %) N = 16	-
9 mois à 13 ans	Unique – orale 8 mg/kg	0,51 (60 %) N = 15	19,5	9,8 (20 %) N = 15	-
5 à 15 ans	Multiplés i.v. 2 mg/kg	0,49 (40 %) N = 4	17,4	5,5 (25 %) N = 5	0,722 (36 %) N = 4
5 à 15 ans	Multiplés i.v. 4 mg/kg	0,59 (64 %) N = 5	15,2	11,4 (44 %) N = 6	0,729 (33 %) N = 5
5 à 15 ans	Multiplés i.v. 8 mg/kg	0,66 (31 %) N = 7	17,6	14,1 (22 %) N = 8	1,069 (37 %) N = 7

Lors de ces études, l'âge n'avait pas d'effet sur la clairance ajustée en fonction du poids. On a rapporté une clairance moyenne de 0,23 mL/min/kg (17 %) chez l'adulte.

Chez des nouveau-nés prématurés (âge gestationnel de 26 à 29 semaines), la clairance moyenne (c.v. en %) moins de 36 h après la naissance était de 0,180 mL/min/kg (35 %, N = 7) et elle augmentait avec le temps jusqu'à atteindre une valeur moyenne de 0,218 mL/min/kg (31 %, N = 9), six jours plus tard, et une valeur de 0,333 mL/min/kg (56 %, N = 4), 12 jours plus tard. De même, la demi-vie était de 73,6 h et elle a diminué progressivement pour atteindre une moyenne de 53,2 h, six jours plus tard, et une moyenne de 46,6 h, 12 jours plus tard.

Le tableau suivant indique les doses généralement équivalentes entre l'enfant et l'adulte :

TABLEAU IX

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

* Chez certains enfants plus âgés, la clairance peut être similaire à celle de l'adulte. Il n'est pas recommandé d'administrer des doses totales de plus de 600 mg par jour.

Animaux

Le tableau X illustre les paramètres clés du fluconazole chez la souris, le rat et le chien par rapport à l'humain.

TABLEAU X

Paramètre	Souris	Rat	Chien	Humain
Demi-vie d'élimination (h)	5,0 (2,6)	4,0	15 (13)	20-50
Clairance plasmatique (mL/min/kg)	2,0 (6,2)	2,2	0,62 (0,65)	-- (0,28)
Clairance rénale (mL/min/kg)	1,4 (5,0)	1,8	0,30 (0,46)	0,27 (0,26)
Excrétion urinaire (% de médicament intact)	70 (68)	82	63 (72)	80 (75)
Quantité totale récupérée dans l'urine ^a (% de la dose)	79 (78)	--	72 (80)	91

Les valeurs entre parenthèses correspondent à l'administration i.v.; toutes les autres correspondent à l'administration orale.

^a: Radioactivité totale.

Chez toutes les espèces et chez l'humain : (1) les valeurs de C_{max} sont similaires après normalisation pour différentes masses corporelles, (2) le volume de distribution est d'environ 0,8 L/kg, (3) le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 11 à 12 % et (4) la biodisponibilité est supérieure à 80 %.

Les concentrations plasmatiques de fluconazole ont généralement diminué de manière monophasique avec une cinétique du premier ordre. La demi-vie d'élimination va de 2 à 5 h environ chez la souris à 30 h environ chez l'humain (plage de 20 à 50 h). La demi-vie d'élimination plus longue chez l'humain est une conséquence de la faible clairance plasmatique (0,28 mL/min/kg) par rapport au débit de filtration glomérulaire normal (1,8 mL/min/kg).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température comprise entre 5 °C et 25 °C. Ne pas congeler. Éviter la chaleur excessive.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP pour perfusion intraveineuse directe est une solution aqueuse stérile de fluconazole à une concentration de 2 mg/mL, rendue isosmotique à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL et d'eau pour injection. Osmolarité de 315 mOsmol/L (calc). Le pH est de 5,5 (4,0 à 6,5).

Présenté en contenants de plastique INTRAVIA de 100 mL (10 X 100 mL) et de 200 mL (10 x 200 mL), donnant respectivement des doses de 200 mg et 400 mg de fluconazole.

Le contenant souple est fabriqué à l'aide d'un plastique multicouche spécial (PL2408). Les solutions en contact avec le contenant en plastique entraînent certains composés chimiques du plastique en très petites quantités; toutefois, les essais biologiques confirment l'innocuité des matériaux de fabrication du contenant en plastique. Le contenant souple est enveloppé dans un suremballage en feuille d'aluminium. De l'eau peut traverser le plastique et pénétrer dans le suremballage, mais en quantité insuffisante pour avoir un effet sur la solution prémélangée.

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP répond aux critères d'acceptabilité USP de la méthode d'analyse 3 des impuretés organiques.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

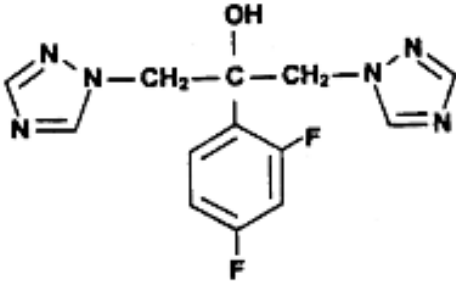
Substance pharmaceutique

Nom propre : fluconazole

Nom chimique : 1*H*-1,2,4-triazol-1-éthanol,1-(2,4-difluorophényl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-

Formule moléculaire : C₁₃H₁₂F₂N₆O

Formule développée :



Masse moléculaire : 306,3 g/mol

Description :

Le fluconazole est une substance solide blanche, cristalline, complètement soluble dans le méthanol, soluble dans l'acétone, modérément soluble dans l'acide chlorhydrique aqueux à 0,1M et l'éthanol, légèrement soluble dans l'eau et la solution saline et très légèrement soluble dans l'hexane.

Le fluconazole est une base très faible affichant un pKa de $1,76 \pm 0,10$ à 24 °C dans du chlorure de sodium à 0,1M et, par conséquent, sera essentiellement non protoné à des pH supérieurs à 3,5. Point de fusion = 140,3 °C. Le coefficient de partition (log P) est de + 0,5.

ESSAIS CLINIQUES

Étude sur les interactions médicamenteuses

Contraceptifs oraux : des contraceptifs oraux ont été administrés en une dose unique avant et après l'administration par voie orale de fluconazole à 50 mg une fois par jour, pendant 10 jours, à 10 femmes en bonne santé. Aucune différence significative au chapitre de l'ASC de l'éthinylœstradiol ou du lévonorgestrel n'a été observée après l'administration de 50 mg de fluconazole. L'augmentation moyenne de l'ASC de l'éthinylœstradiol a été de 6 % (plage de -47 à 108 %) et l'ASC du lévonorgestrel a augmenté de 17 % (plage de -33 à 141 %) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Dans le cadre d'une deuxième étude, 25 femmes en bonne santé ont reçu des doses quotidiennes de fluconazole en comprimés de 200 mg ou un placebo pendant deux périodes de 10 jours. Les cycles de traitement étaient espacés d'un mois, et tous les sujets ont reçu du fluconazole durant un cycle et un placebo durant l'autre. L'ordre des périodes d'administration des deux agents était aléatoire. Une dose unique d'un contraceptif oral contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylœstradiol a été administrée le dernier jour de chaque cycle de traitement (jour 10). Après l'administration de 200 mg de fluconazole, la hausse moyenne de l'ASC a été de 25 % pour le lévonorgestrel par rapport au placebo (plage : -12 à 82 %) et de 38 % pour l'éthinylœstradiol par rapport au placebo (plage : -11 à 101 %). La différence entre ces deux hausses et les résultats obtenus avec le placebo était significative sur le plan statistique.

Dans le cadre d'une troisième étude, on a évalué l'interaction éventuelle de la posologie de 300 mg de fluconazole une fois par semaine chez 21 femmes en bonne santé prenant un contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone. Durant cette étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, avec double permutation, menée pendant trois cycles de traitement par un contraceptif oral, l'administration de fluconazole a entraîné de légères augmentations de l'ASC moyenne de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone, par rapport à l'administration comparable d'un placebo. Les ASC moyennes de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone ont augmenté de 24 % (plage de l'IC à 95 % : 18 à 31 %) et de 13 % (plage de l'IC à 95 % : 8 à 18 %), respectivement, par rapport au placebo. Le traitement par le fluconazole n'a entraîné aucune réduction de l'ASC de l'éthinylœstradiol chez quelque sujet que ce soit dans le cadre de cette étude, par rapport à l'administration du placebo. Les valeurs individuelles de l'ASC de la noréthindrone ont diminué très légèrement (< 5 %) chez 3 des 21 sujets après le traitement par le fluconazole.

Cimétidine : on a d'abord administré une dose orale unique de 100 mg de fluconazole seul; deux heures après, on a administré une dose unique de 400 mg de cimétidine à six volontaires de sexe masculin en bonne santé. Après l'administration de cimétidine, on a observé une baisse significative de l'ASC et de la Cmax du fluconazole. La baisse moyenne \pm É.-T. de l'ASC du fluconazole était de 13 % \pm 11 % (plage de -3,4 à -31 %) et la Cmax a diminué de 19 % \pm 14 % (plage de -5 à -40 %). Toutefois, l'administration par voie intraveineuse de 600 à 900 mg de cimétidine sur une période de 4 h (de 1 h avant à 3 h après une dose orale unique de 200 mg de fluconazole) n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité ni sur les propriétés pharmacocinétiques du fluconazole chez 24 volontaires de sexe masculin en bonne santé (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Antiacide : l'administration de Maalox^{MD} (20 mL) à 14 volontaires de sexe masculin en bonne santé juste avant l'administration d'une dose unique de 100 mg de fluconazole n'a pas eu d'effet sur l'absorption ni sur l'élimination du fluconazole.

Hydrochlorothiazide : l'administration orale concomitante de 100 mg de fluconazole et de 50 mg d'hydrochlorothiazide pendant 10 jours chez 13 volontaires en bonne santé a entraîné une hausse significative de l'ASC et de la Cmax du fluconazole par rapport au fluconazole administré seul. La hausse moyenne \pm É.-T. de l'ASC et de la Cmax du fluconazole était respectivement de 45 % \pm 31 % (plage : 19 à 114 %) et de 43 % \pm 31 % (plage : 19 à 122 %). Ces changements sont attribués à une

baisse moyenne \pm É.-T. de la clairance rénale de 30 % \pm 12 % (plage : -10 à -50 %) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Rifampine : on a administré une dose orale unique de 200 mg de fluconazole à 8 volontaires de sexe masculin en bonne santé après leur avoir administré, pendant 15 jours, une dose quotidienne de 600 mg de rifampine. On a noté une baisse significative de l'ASC du fluconazole et une hausse significative de la clairance orale apparente du fluconazole. La baisse moyenne \pm É.-T. de l'ASC du fluconazole a été de 23 % \pm 9 % (plage : -13 à 42 %). La clairance orale apparente du fluconazole a augmenté de 32 % \pm 17 % (plage : 16 à 72 %). La demi-vie du fluconazole a diminué de 33,4 \pm 4,4 h à 26,8 \pm 3,9 h (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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 de sexe masculin en bonne santé, après qu'ils eurent reçu le fluconazole, à raison d'une dose orale quotidienne de 200 mg, durant 14 jours. L'augmentation moyenne \pm É.-T. du temps de prothrombine (aire sous la courbe du temps de prothrombine en fonction du temps) était de 7 % \pm 4 % (plage : -2 à 13 %). La moyenne est calculée à partir des résultats obtenus chez 12 sujets, le temps de prothrombine ayant doublé chez l'un des 13 sujets.

Phénytoïne : l'ASC de la phénytoïne a été déterminée après 4 jours d'administration du médicament (dose orale de 200 mg par jour pendant 3 jours, puis une dose unique de 250 mg administrée par voie i.v.) avec ou sans administration concomitante de fluconazole (dose orale de 200 mg par jour pendant 16 jours) chez 10 volontaires de sexe masculin en bonne santé. L'ASC de la phénytoïne a augmenté de manière significative. La hausse moyenne \pm É.-T. de l'ASC de la phénytoïne a été de 88 % \pm 68 % (plage : 16 à 247 %). Comme l'élimination de la phénytoïne est intrinsèquement non linéaire, on ne connaît pas l'importance de cette interaction en termes absolus (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Cyclosporine : l'ASC et la Cmax de la cyclosporine ont été déterminées avant et après l'administration quotidienne de 200 mg de fluconazole pendant 14 jours chez 8 patients ayant subi une transplantation rénale qui étaient traités par la cyclosporine depuis au moins 6 mois et recevaient une dose stable de cyclosporine depuis au moins 6 semaines.

Une hausse significative de l'ASC, de la Cmax et de la Cmin (concentration sur 24 h) de la cyclosporine et une baisse significative de la clairance orale apparente ont été observées après l'administration de fluconazole.

La hausse moyenne \pm É.-T. de l'ASC était de 92 % \pm 43 % (plage : 18 à 147 %). La Cmax a augmenté de 60 % \pm 48 % (plage : -5 à 133 %). La Cmin a augmenté de 157 % \pm 96 % (plage : 33 à 360 %). La clairance orale apparente a diminué de 45 % \pm 15 % (plage : -15 à -60 %) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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 pendant 15 jours) chez 13 volontaires atteints du SIDA ou du syndrome apparenté au SIDA (ARC) qui prenaient une dose stable

de zidovudine depuis au moins deux semaines. L'ASC de la zidovudine a augmenté de manière significative après l'administration de fluconazole. La hausse moyenne \pm É.-T. de l'ASC a été de 20 % \pm 32 % (plage : -27 à 104 %). Le rapport entre le métabolite GZDV et le médicament d'origine a diminué de manière significative, passant de $7,6 \pm 3,6$ à $5,7 \pm 2,2$, après l'administration du fluconazole (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Théophylline : les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline ont été déterminés à partir de l'administration d'une dose intraveineuse unique d'aminophylline (6 mg/kg) avant et après l'administration d'une dose orale de 200 mg par jour de fluconazole pendant 14 jours à 16 volontaires de sexe masculin en bonne santé. On a noté une hausse significative de l'ASC, de la Cmax et de la demi-vie de la théophylline, accompagnée d'une diminution correspondante de la clairance. La hausse moyenne \pm É.-T. de l'ASC de la théophylline a été de 21 % \pm 16 % (plage : -5 à 48 %). La Cmax a augmenté de 13 % \pm 17 % (plage : -13 à 40 %). La clairance de la théophylline a diminué de 16 % \pm 11 % (plage : -32 à 5 %). La demi-vie de la théophylline a augmenté de 6,6 h \pm 1,7 h à 7,9 h \pm 1,5 h (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Hypoglycémiantes oraux : les effets du fluconazole sur la pharmacocinétique des sulfonylurées hypoglycémiantes administrées par voie orale (tolbutamide, glipizide et glyburide) ont été évalués lors de trois études contrôlées par placebo menées auprès de volontaires en bonne santé. Tous les sujets ont reçu la sulfonylurée seule sous forme de dose unique, puis à nouveau sous forme de dose unique après l'administration de 100 mg de fluconazole par jour pendant 7 jours. Lors de ces trois études, 22 des 46 sujets (47,8 %) ayant reçu le fluconazole et 9 des 22 sujets (40,1 %) ayant reçu le placebo ont présenté des symptômes d'hypoglycémie (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Tolbutamide : chez 13 volontaires de sexe masculin en bonne santé, l'ASC et la Cmax du tolbutamide (dose unique de 500 mg) ont augmenté de manière significative après l'administration du fluconazole. La hausse moyenne \pm É.-T. de l'ASC du tolbutamide a été de 26 % \pm 9 % (plage : 12 à 39 %). La Cmax du tolbutamide a augmenté de 11 % \pm 9 % (plage : -6 à 27 %) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Glipizide : l'ASC et la Cmax du glipizide (dose unique de 2,5 mg) ont augmenté de manière significative après l'administration de fluconazole chez 13 volontaires de sexe masculin en bonne santé. La hausse moyenne \pm É.-T. de l'ASC a été de 49 % \pm 13 % (plage : 27 à 73 %) et celle de la Cmax a été de 19 % \pm 23 % (plage : -11 à 79 %) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Glyburide : L'ASC et la Cmax du glyburide (dose unique de 5 mg) ont augmenté de manière significative après l'administration de fluconazole chez 20 volontaires de sexe masculin en bonne santé. La hausse moyenne \pm É.-T. de l'ASC a été de 44 % \pm 29 % (plage : -13 à 115 %) et celle de la Cmax a été de 19 % \pm 19 % (plage : -23 à 62 %). Cinq sujets ont eu besoin de glucose par voie orale après l'ingestion de glyburide après 7 jours d'administration de fluconazole (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Rifabutine : des rapports publiés ont signalé l'existence d'une interaction lorsque le fluconazole est administré en concomitance avec la rifabutine, qui entraîne une augmentation du taux sérique de la rifabutine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Tacrolimus : des rapports publiés ont signalé l'existence d'une interaction lorsque le fluconazole est administré en concomitance avec le tacrolimus, qui entraîne une augmentation du taux sérique du tacrolimus (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Midazolam : l'effet du fluconazole sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du midazolam a été examiné dans le cadre d'une étude randomisée et croisée qu'on a menée auprès de 12 volontaires. Dans le cadre de l'étude, les sujets ont ingéré un placebo ou 400 mg de fluconazole au jour 1, puis 200 mg par jour, du jour 2 au jour 6. De plus, ils ont reçu une dose de 7,5 mg de midazolam par voie orale le premier jour, une dose de 0,05 mg/kg par voie intraveineuse le quatrième jour et une dose de 7,5 mg par voie orale le sixième jour. Le fluconazole a réduit de 51 % la clairance du midazolam administré par voie i.v. Au premier jour d'administration, le fluconazole a augmenté l'ASC et la Cmax du midazolam de 259 % et de 150 %, respectivement. Au sixième jour d'administration, le fluconazole a augmenté l'ASC et la Cmax du midazolam de 259 % et de 74 %, respectivement. Les effets psychomoteurs du midazolam se sont accrus de manière significative après l'administration orale de ce médicament, mais l'administration intraveineuse du midazolam n'a pas eu d'incidence significative sur ceux-ci. Au cours d'une deuxième étude randomisée à double placebo et avec 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. Dans chacune des phases, les sujets recevaient 400 mg de fluconazole par voie orale de même qu'une solution saline par voie intraveineuse; un placebo par voie orale et 400 mg de fluconazole par voie intraveineuse; un placebo par voie orale et une solution saline par voie i.v. Une dose de 7,5 mg de midazolam a été ingérée après l'administration du fluconazole/placebo. L'ASC et la Cmax du midazolam étaient significativement plus élevées après l'administration orale qu'à la suite de l'administration i.v. du fluconazole. Le fluconazole administré par voie orale a augmenté l'ASC et la Cmax du midazolam de 272 % et de 129 %, respectivement. Le fluconazole administré par voie i.v. a augmenté l'ASC et la Cmax du midazolam de 244 % et de 79 %, respectivement. Les administrations orale et intraveineuse du fluconazole ont toutes deux accru les effets pharmacodynamiques du midazolam (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Azithromycine : dans le cadre d'une étude ouverte avec triple permutation, randomisée et menée auprès de 18 sujets en bonne santé, on a évalué l'effet d'une dose unique de 800 mg de fluconazole administrée par voie orale sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 1 200 mg d'azithromycine administrée par voie orale, de même que les effets de l'azithromycine sur la pharmacocinétique du fluconazole. Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée entre le fluconazole et l'azithromycine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Voriconazole (inhibiteurs du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4) : l'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures pendant 1 jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg au jour 1, puis 200 mg toutes les 24 heures pendant 4 jours) à 8 sujets de sexe masculin en bonne santé (métaboliseurs rapides du

CYP2C19) a entraîné une augmentation moyenne de la Cmax et de l'ASC τ du voriconazole de 57 % (IC à 90 % : 20 %, 107 %) et de 79 % (IC à 90 % : 40 %, 128 %), respectivement. Dans le cadre du suivi d'une étude clinique réunissant 8 sujets en bonne santé, une diminution de la posologie et/ou de la fréquence d'administration du voriconazole et du fluconazole n'a ni éliminé ni réduit cet effet. Il n'est donc pas recommandé d'administrer le voriconazole et le fluconazole en concomitance, et ce, sans égard à la dose (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le fluconazole est un médicament antifongique polaire *bis*-triazolé. Les études ont montré que le fluconazole présente une spécificité comme inhibiteur des réactions médiées par le cytochrome fongique plutôt que par le cytochrome P-450 de mammifère, y compris ceux intervenant dans la biosynthèse des stéroïdes et du métabolisme médicamenteux. Un grand nombre des avantages cliniques du fluconazole résultent de ses propriétés pharmacocinétiques particulières.

Généralités

Les propriétés pharmaceutiques générales du fluconazole ont été étudiées dans le cadre de diverses épreuves *in vitro* et *in vivo*. Le composé a été bien toléré chez le rat après administration rapide de 2,5 et 5,0 mg/kg tant par voie orale que par voie intraveineuse. Aucun changement important dans le modèle de comportement normal n'a été observé ni aucun effet sur les divers systèmes physiologiques, outre le fait que les animaux semblaient légèrement plus calmes après administration de 5 mg/kg par voie intraveineuse et qu'ils diminuaient leur consommation alimentaire le premier jour après administration de 5 mg/kg par voie orale ou intraveineuse.

Lors du test de la tige tournante chez la souris, conçu pour détecter l'activité sédatrice et/ou relaxante sur les muscles squelettiques, le fluconazole à 5 mg/kg, administré par voie orale, n'a pas eu d'effet 1 heure après l'administration et a entraîné une légère diminution de la performance après 3 heures. Chez la souris, le médicament n'a pas eu d'effet sur la durée du sommeil provoqué par l'alcool, mais il a prolongé considérablement la durée du sommeil provoqué par le pentobarbital. À des concentrations allant jusqu'à 100 μ M, le fluconazole n'a pas stimulé les muscles intestinaux directement ni provoqué d'activité antimuscarinique ou antihistaminique dans l'iléon isolé du cobaye.

Administré par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 5 mg/kg inclusivement, le fluconazole a été bien toléré chez le chat anesthésié. Le médicament a produit des changements cardiovasculaires modérés et transitoires, avec retour à la normale dans les 10 minutes suivant l'administration. Chez le chat, le fluconazole n'a provoqué aucune activité sympathomimétique ni aucune activité stimulante ou inhibitrice au niveau ganglionnaire. Des altérations mineures dans les réactions cardiovasculaires à la norépinéphrine, à l'isoprotérénol, à l'histamine et à l'acétylcholine se sont produites, mais n'ont pas été suffisamment marquées ou constantes pour indiquer un effet direct du fluconazole sur les récepteurs de ces médicaments. En outre, le fluconazole n'a affiché aucune activité anti-5-hydroxytryptamine. La fonction somatique est demeurée essentiellement normale, et la respiration n'a pas été modifiée.

Chez le rat, le fluconazole administré par voie orale à raison de 5 mg/kg n'a eu aucun effet significatif sur le taux de sécrétion basale de l'acide gastrique ni sur les composants de la motilité de la fonction

gastro-intestinale. Chez le rat femelle gavé de solution saline, l'évaluation de l'excrétion des liquides et des électrolytes n'a indiqué aucun effet significatif sur la fonction rénale.

MICROBIOLOGIE

Le fluconazole est un agent antifongique polaire *bis*-triazolé qui exerce un effet fongistatique *in vitro* contre divers champignons et levures; il présente également une activité fongistatique *in vivo* contre une large gamme d'infections fongiques généralisées et superficielles.

Comme dans le cas des autres agents antifongiques azolés, la plupart des champignons montrent une sensibilité apparente plus élevée au fluconazole *in vivo* qu'*in vitro*. Administré tant par voie orale que par voie intraveineuse, le fluconazole s'est avéré actif dans divers modèles d'infection fongique chez l'animal. Il s'est montré efficace contre les mycoses opportunistes causées entre autres par le genre *Candida*, y compris la candidose généralisée, ainsi que chez des animaux immunodéprimés; par *Cryptococcus neoformans*, y compris les atteintes intracrâniennes; par le genre *Aspergillus*, y compris les infections généralisées 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*

La pertinence clinique des résultats *in vitro* obtenus avec les azolés est inconnue puisque la CMI (concentration minimale inhibitrice) peut varier considérablement selon la méthode et le milieu utilisés. Toutefois, dans un milieu défini, la moyenne géométrique de la CMI du fluconazole pour la plupart des espèces de *Candida* se situe entre 0,5 et 1,5 µg/mL. Le fluconazole est apparemment moins efficace contre les dermatophytes et autres champignons filamenteux bien qu'une bonne activité *in vivo* contre ces organismes ait été prouvée chez l'animal de laboratoire (voir le tableau XI).

TABLEAU XI

CMI moyenne* (µg/mL) et plage de CMI du fluconazole pour divers champignons pathogènes en milieu défini**

Souches	Nombre d'isolats	Fluconazole CMI	Intervalle 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	0,39 – 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 à > 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

* Les valeurs pour lesquelles 3 organismes ou plus sont utilisés correspondent à des moyennes géométriques.

** Le milieu défini de culture tissulaire consiste en un milieu minimum essentiel d'Eagle renfermant des sels Earle, une base carbonée pour levures et du tampon phosphate, à pH de 7,5, avec ou sans agar-agar.

Études in vivo

Candidose généralisée chez des animaux sains

On a provoqué une candidose aiguë à *Candida albicans* chez des rats ou des souris de laboratoire; les animaux non traités sont morts dans les 2 jours suivants. 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 ces infections aiguës. La DE₅₀ de fluconazole administrée 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 traitement par voie orale une fois par jour pendant 10 jours, les DE₅₀ 20 jours après l'infection étaient de 0,6 mg/kg et de > 10 mg/kg pour le fluconazole et le kétoconazole, respectivement. Lorsque le traitement a été prolongé à 30 jours, 90 % des souris recevant 2 mg/kg de fluconazole contre seulement 50 % de celles recevant 100 mg/kg de kétoconazole ont survécu 90 jours après l'infection.

Candidose généralisée chez des souris immunodéprimées

Les souris rendues neutropéniques à l'aide de cyclophosphamide sont environ 10 fois plus sensibles à la candidose aiguë que les animaux immunocompétents, et les sujets témoins non traités meurent dans les 24 heures suivantes. Après traitement par voie orale 1 heure, 4 heures et 24 heures après l'infection, les DE₅₀ pour le fluconazole chez ces animaux, 2 et 5 jours après l'infection, étaient de 0,39 mg/kg et de 0,88 mg/kg, respectivement. Les valeurs correspondantes pour le kétoconazole étaient de 41,0 mg/kg et de > 50 mg/kg, respectivement.

Les souris recevant de la dexaméthasone sur une base quotidienne sont deux fois plus sensibles à une infection moins aiguë que les animaux normaux, et les sujets témoins non traités meurent dans les 10 jours suivants. Le traitement par voie orale pendant 10 jours a fourni des DE₅₀ de 0,09 mg/kg, 9 jours après l'infection, et de 3,5 mg/kg, 15 jours après l'infection, pour le fluconazole et de 17 mg/kg et > 50 mg/kg pour le kétoconazole, respectivement. Par conséquent, le fluconazole conserve une efficacité environ 50 fois supérieure à celle du kétoconazole chez les modèles animaux immunodéprimés soumis à une infection généralisée.

Les souris immunodéprimées à la cortisone et à la méchloréthamine (moutarde à l'azote) sont prédisposées à une dose infectieuse beaucoup plus faible de *C. albicans* que les animaux au système immunitaire normal. Le fluconazole (à doses faibles de 0,1, 0,2, 0,4, ou 0,6 mg/kg par voie orale) ou le kétoconazole (6,2, 12,5 ou 25 mg/kg par voie orale) a été administré seul, deux fois par jour à partir d'une heure après l'infection sur des périodes de 2 à 9 jours, ou en association avec l'amphotéricine B (1 mg/kg par voie intrapéritonéale) une fois par jour pendant 7 jours à partir de 48 heures après l'infection. Le temps moyen de survie des animaux non traités a été de 5,2 jours. Administré seul, le fluconazole a permis de prolonger 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. Seuls 3 des animaux ayant reçu de l'amphotéricine B sont morts pendant l'expérience 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 sur des périodes de 2 à 9 jours a prolongé davantage la survie, de telle sorte que seulement 2 des 160 animaux utilisés sont morts pendant l'expérience de 30 jours.

Cryptococcose chez des souris saines

L'infection par voie intraveineuse aux levures *C. neoformans* a entraîné la mort des souris non traitées dans les 14 jours suivants. Le traitement par le fluconazole administré par voie orale à raison de 5 mg/kg a augmenté considérablement (de 20 fois environ) les taux de survie de ces souris comparativement aux animaux ayant reçu 50 mg/kg de kétoconazole. Les animaux ayant reçu 50 mg/kg de fluconazole ont montré des taux de survie similaires à ceux ayant reçu 3 mg/kg d'amphotéricine B par voie intrapéritonéale. Lorsque les cellules de levure cryptococciques ont été injectées par voie intracrânienne, l'amphotéricine B (3 mg/kg par voie intrapéritonéale) a permis d'obtenir un taux de survie un peu plus élevé que le fluconazole (5 mg/kg par voie orale) même si le cerveau, les poumons et la rate contenaient un nombre similaire de cellules cryptococciques. Le kétoconazole administré par voie orale à raison de 50 mg/kg a été moins efficace.

Dans une infection pulmonaire chronique provoquée par injection intranasale de 2×10^5 cellules de levure, le fluconazole (10 à 50 mg/kg, par voie orale) a produit 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. Sur ce plan, le fluconazole administré par voie orale à raison de 50 mg/kg s'est avéré considérablement plus efficace que le kétoconazole administré par voie orale à raison de 50 mg/kg, et aussi efficace que l'amphotéricine B administrée par voie intrapéritonéale à raison de 1 mg/kg.

Une infection par voie intracrânienne à *C. neoformans* entraîne une infection progressive lente chez les souris au système immunitaire normal. Le traitement consistait à administrer du fluconazole (1,25, 2,5, 5,0 ou 10,0 mg/kg par voie orale) une fois le jour de l'infection, puis deux fois par jour pendant 9 jours, seul ou avec l'amphotéricine B (0,125, 0,175, 0,25, 0,5 ou 1,0 mg/kg par voie intrapéritonéale) une fois par jour à compter du jour de l'infection. L'efficacité a été mesurée en estimant le nombre de cellules viables de *C. neoformans* par gramme de tissu cérébral, 24 heures après la fin du traitement. Utilisés seuls, tant le fluconazole (1,25 à 10 mg/kg) que l'amphotéricine B (0,175 à 1,0 mg/kg) ont entraîné une diminution proportionnelle à la dose du nombre de cellules viables de *C. neoformans* dans le cerveau par rapport aux animaux témoins.

Qu'ils soient utilisés seuls ou en association, aucun de ces composés n'a pu supprimer complètement la charge cérébrale en cellules cryptococciques, et il n'y a eu aucune preuve d'interaction positive ou négative entre ces deux agents.

Aspergillose généralisée chez des souris saines

Le fluconazole (50 mg/kg par voie orale deux fois par jour) ou le kétoconazole (50 mg/kg par voie orale deux fois par jour) a été administré soit seul, soit avec de l'amphotéricine B (2 mg/kg, par voie intrapéritonéale), une fois par jour à partir de 1 heure après l'infection. Utilisée seule, l'amphotéricine B a prolongé la survie des animaux infectés par rapport à ceux traités par l'agent azolé seulement et aux animaux témoins non traités. Utilisé seul, le fluconazole a aussi prolongé la survie des animaux affectés par rapport à ceux traités au kétoconazole seulement et aux animaux témoins non traités. L'administration de fluconazole pendant 9 jours ou de kétoconazole pendant 2 ou 9 jours (par voie orale

à raison de 50 mg/kg, dans les deux cas), en association avec de l'amphotéricine B, a réduit le taux de survie par rapport à celui des animaux recevant de l'amphotéricine B seulement.

Aspergillose généralisée chez des souris immunodéprimées

Les souris gravement immunodéprimées à l'aide de cortisone et de méchloréthamine et soumises à une infection généralisée par *Aspergillus fumigatus* sont mortes dans les 6 jours suivant l'infection. L'administration par voie orale, deux fois par jour, de 50 mg/kg de fluconazole ou de kétoconazole sur des périodes de 2 à 9 jours n'a pas permis d'obtenir un taux de survie supérieur à celui des animaux témoins. L'amphotéricine B (1 mg/kg par voie intrapéritonéale), administrée pendant 7 jours à partir de 2 jours après l'infection, a augmenté considérablement le taux de survie par rapport aux animaux témoins et à ceux traités à l'aide d'un agent azolé. Les animaux recevant l'un ou l'autre des agents azolés plus de l'amphotéricine B ont affiché un taux de survie moindre par rapport à ceux recevant de l'amphotéricine B seulement.

Développement de résistance et résistance croisée au fluconazole

Le développement d'une résistance des champignons au fluconazole et les effets à long terme de l'administration de ce médicament sur la flore normale n'ont pas fait l'objet d'études systématiques.

Une activité fongistatique significative du fluconazole a été observée contre des cellules *Candida albicans* résistantes au kétoconazole chez des lapins en neutropénie, bien que des doses de l'ordre de 80 mg/kg aient été nécessaires. Cependant, dans une autre étude, une souche de *Candida albicans*, isolée chez un patient atteint de candidose mucocutanée chronique et ayant rechuté pendant un traitement au kétoconazole, a affiché une résistance croisée à tous les agents antifongiques azolés non seulement *in vitro*, mais également *in vivo* chez des animaux de laboratoire.

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

À l'heure actuelle, la corrélation clinique de ces données n'a pas été établie de façon précise.

TOXICOLOGIE

a) Toxicité aiguë

Animaux adultes

Le fluconazole présente une toxicité extrêmement faible lorsqu'on l'administre par voie orale en doses uniques aux souris et aux rats mâles et femelles; aucun décès ne s'est produit à des doses inférieures à 1 000 mg/kg chez ces deux espèces. Les premiers signes cliniques observés ont été un manque de coordination et une baisse de l'activité et de la fréquence respiratoire à des doses dépassant 500 mg/kg chez la souris, tandis que seule une diminution de l'activité a été constatée chez le rat à cette dose. À des doses supérieures, les signes observés comprenaient l'ataxie, la prostration, l'exophtalmie, le ptosis, le larmolement, la salivation, l'incontinence urinaire, la perte du réflexe de redressement et la cyanose. Certains signes se sont manifestés 10 minutes après l'administration de la dose et la plupart se sont

atténués dès le deuxième jour. Les décès survenus à des doses supérieures à 1 000 mg/kg se sont généralement produits dans les 5 heures suivant l'administration, mais occasionnellement dans les 3 jours suivant l'administration. La mort a parfois été précédée de convulsions cloniques. Le fluconazole a également montré une faible toxicité après l'administration de doses intraveineuses uniques. Aucun décès ne s'est produit chez les souris mâles et femelles à 200 mg/kg, ni chez les rats à 165 mg/kg, ni encore chez les chiens à 100 mg/kg. Les signes cliniques, qui ont duré jusqu'à 5 à 7 heures, comprenaient l'ataxie, l'exophtalmie, une diminution de l'activité et une baisse de l'activité respiratoire. Les chiens ayant reçu des doses intraveineuses uniques de 100 mg/kg n'ont montré que des signes cliniques transitoires (ataxie, diminution des mouvements spontanés et diminution de la respiration).

Animaux néonataux

Le fluconazole a été administré à des rats mâles et femelles âgés de 5 jours en doses uniques de 500 ou 1 000 mg/kg, par voie orale, ou de 200 mg/kg, par voie intrapéritonéale. La mortalité est survenue de 1 à 3 jours après le traitement chez les 4/5 des mâles et femelles ayant reçu 1 000 mg/kg. Des signes de toxicité ont été observés aux doses supérieures à 500 mg/kg, notamment 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 et/ou pulmonaire chez ces animaux.

Le fluconazole a été administré à des mâles et femelles Beagle âgés de 20 et 21 jours, sous forme d'une dose orale unique de 300 mg/kg ou d'une dose intraveineuse de 100 mg/kg. Les chiots ayant reçu du fluconazole par voie orale présentaient une diminution de l'activité et devenaient ataxiques 20 minutes après l'administration. Une légère augmentation des concentrations d'azote uréique sanguine et des triglycérides a été observée 6 heures après l'administration. Ces chiots ont retrouvé leur comportement normal dans les 24 heures suivant l'administration. Les chiots ayant reçu 100 mg/kg par voie intraveineuse étaient prostrés, ataxiques et moins actifs immédiatement après l'administration. Ces signes ont disparu en 1 heure environ. De légères diminutions des paramètres relatifs aux globules rouges ont été observées pendant les 2 premiers jours suivant l'administration, alors qu'une légère augmentation de la concentration en triglycérides a été constatée 6 heures après l'administration.

b) Toxicité subaiguë et chronique

Animaux adultes

Des études de toxicité subaiguë et chronique ont été menées après l'administration du médicament par voies orale et intraveineuse à des souris, des rats et des chiens sur des périodes de 1, 3, 6 et 12 mois. Les doses utilisées dans le cadre des études sur 1 mois chez les souris et les chiens (2,5 à 30 mg/kg) ont révélé une toxicité dans les organes cibles sans répercussion sur la survie. Ces doses ont également été utilisées pendant les études sur 6 mois, mais diminuées légèrement lors de l'étude sur 12 mois.

Chez les trois espèces, on a constaté que le foie était le principal organe cible de la toxicité du fluconazole. Ceci a été prouvé par l'augmentation des concentrations d'aminotransférases sériques, par l'augmentation du poids relatif du foie, par la vacuolisation de cet organe ainsi que par la présence de dépôts de gras observés au cours des études sur 3 et 6 mois. Ces résultats ont été constatés plus souvent chez les mâles que chez les femelles. Les études sur 12 mois chez les rats et les chiens ont confirmé les résultats des études sur 6 mois. L'ampleur des changements hépatiques observés chez les trois espèces

n'a jamais été marquée. Par ailleurs, chez les souris traitées pendant 6 mois et les rats traités pendant 12 mois, avec retrait subséquent du médicament, les changements ont complètement disparu en l'espace de 3 mois. Chez les trois espèces, les fortes doses de fluconazole ont augmenté les concentrations du cytochrome P-450 et ont entraîné une prolifération du réticulum endoplasmique lisse. L'augmentation du poids du foie observée semble être causée en partie par l'induction enzymatique et l'hypertrophie adaptative.

On a également mené des études d'une durée de 2 semaines et de 6 mois où le médicament a été administré par voie parentérale à des souris, des rats et des chiens. Chez la souris et le rat, de légers changements hépatiques similaires se sont produits au cours des études sur le médicament administré par voie orale. Chez le rat, tous les changements ont régressé dans les 2 mois après le retrait du traitement.

Animaux néonataux

Le fluconazole a été administré par voie orale à des rats néonataux à des doses de 10, 30 et 90 mg/kg/jour pendant 18 jours, du 4^e au 21^e jour après la mise bas. Il y a eu une diminution de gain de poids corporel à 30 et 90 mg/kg. Il y a eu une légère augmentation du poids relatif du foie chez les rats ayant reçu 90 mg/kg. Sur le plan microscopique, il y a eu une vacuolisation des hépatocytes centrolobulaires à 90 mg/kg. Les vacuoles renfermaient des dépôts de gras.

Le fluconazole a été administré par voie orale ou intrapéritonéale sur une base quotidienne pendant 4 semaines à des rats néonataux du 5^e au 32^e jour après la mise bas. Les doses orales étaient de 20, 50 et 100 mg/kg/jour et les doses intrapéritonéales, de 10 et 30 mg/kg/jour. Une augmentation des poids absolu et relatif du foie a été observée chez les rats femelles ayant reçu des doses orales de 50 mg/kg/jour ainsi que chez les mâles et femelles ayant reçu 100 mg/kg/jour.

Sur le plan microscopique, une hypertrophie hépatocellulaire a été constatée chez certains des rats ayant reçu 50 mg/kg/jour et chez tous les rats ayant reçu 100 mg/kg/jour. Cette hypertrophie était accompagnée d'une vacuolisation graisseuse des hépatocytes dans la région centrolobulaire chez certains des rats ayant reçu 100 mg/kg/jour. Il n'y a eu aucun autre constat chez les animaux ayant reçu 10 ou 30 mg/kg/jour par voie intrapéritonéale.

Le fluconazole a été administré aux rats par voie intrapéritonéale à raison de 2,5, 5 ou 25 mg/kg/jour pendant 12 mois. Les effets liés au traitement ont été observés à la dose la plus élevée de 25 mg/kg/jour et comprenaient : chez les mâles, une légère diminution de gain de poids corporel, une diminution du cholestérol total et une augmentation du poids relatif du foie; chez les deux sexes, une diminution des triglycérides. Aucune observation thérapeutique n'a été révélée par autopsie macroscopique. Aucun examen histopathologique n'a été effectué.

Il n'y a eu aucune observation thérapeutique au cours de l'étude de 4 semaines pendant laquelle le fluconazole était administré à des doses de 2,5, 7,5 et 30 mg/kg/jour, par voie orale, à des chiots Beagle âgés de 21 ou de 22 jours.

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

c) Cardiotoxicité

L'administration de fluconazole (30 mg/kg pendant 14 jours; concentrations plasmatiques moyennes de 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. Toutefois, une augmentation de la tension artérielle et des pressions systolique et télédiastolique du ventricule gauche ainsi qu'un allongement de l'intervalle QTc de l'ECG ont été observés par rapport aux animaux traités à l'excipient seul. Ces effets étaient proportionnels aux niveaux plasmatiques du médicament.

d) Carcinogénicité

Une étude de 24 mois a été menée chez les souris à des doses de 2,5, 5,0 et 10,0 mg/kg. La dose la plus élevée a été choisie sur la base des changements hépatiques observés au cours de l'étude de 6 mois. De légers dépôts de gras ont été observés dans tous les groupes, indépendamment de la dose. Quelques cas d'hypertrophie centrolobulaire ont également été observés chez les mâles à des doses de 5 et 10 mg/kg. Les seules tumeurs observées étaient celles survenues spontanément dans la souche de souris utilisée, et leur incidence n'était pas liée au traitement.

Une étude de 24 mois a aussi été menée chez les rats à des doses de 2,5, 5,0 et 10 mg/kg. L'organe cible était de nouveau le foie, avec dépôt de gras centrolobulaire observé chez les mâles pour toutes les doses. On a observé également une hausse légère, mais significative sur le plan statistique, de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les rats mâles. Cette hausse était proportionnelle à la dose de fluconazole. Aucun carcinome hépatocellulaire n'a été observé dans les groupes. L'incidence des adénomes hépatocellulaires était également plus élevée chez ces rats que chez les animaux témoins élevés sur place. Une diminution de l'incidence des adénofibromes de la glande mammaire chez les femelles et des phéochromocytomes bénins de la médullosurrénale chez les mâles a également été observée. Ces deux diminutions 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 démontré que le fluconazole réduit les concentrations de plusieurs stéroïdes, y compris la sécrétion ovarienne de 17- β -œstradiol chez les rats femelles, et qu'il entraîne une hausse du poids du placenta et une baisse du poids de l'utérus chez les femelles ainsi qu'une hausse du poids des testicules chez les mâles. À l'issue de cette étude à long terme sur le fluconazole administré à des rats, on a observé une modification de l'expression clinique des tumeurs, laquelle est une conséquence normale d'un tel déséquilibre hormonal.

e) Mutagénicité

Un test d'Ames a été effectué sur quatre souches différentes de Salmonella avec et sans activation métabolique. L'activité de mutation ponctuelle a été évaluée sur le lymphome de souris L5178Y avec et sans activation métabolique. L'urine des souris ayant reçu du fluconazole par voie orale a également été examinée pour détecter les mutagènes excrétés. Des études cytogénétiques *in vivo* ont été effectuées sur la moelle osseuse de souris après l'administration des doses uniques allant jusqu'à 600 mg/kg et des doses subaiguës de 80 mg/kg pendant 5 jours. Les études *in vitro* utilisaient des lymphocytes humains

et des concentrations de médicament allant jusqu'à 1 000 µg/mL. Le fluconazole n'a présenté aucune activité mutagène potentielle dans les analyses effectuées.

f) **Reproduction et tératologie**

Le fluconazole a été administré par voie orale à des lapines gravides durant l'organogenèse dans le cadre de deux études, à raison de 5, 10 et 20 mg/kg, puis à raison de 5, 25 et 75 mg/kg, respectivement. Toutes les doses ont eu des effets néfastes sur le gain pondéral maternel, et la dose de 75 mg/kg (environ 9,4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) a provoqué des avortements; aucun effet indésirable au fœtus n'a toutefois été détecté. Lors de plusieurs études dans lesquelles des rates gravides ont été traitées par voie orale avec du fluconazole durant l'organogenèse, on a observé une modification du gain pondéral maternel et une augmentation du poids du placenta avec la dose de 25 mg/kg. Les doses de 5 ou 10 mg/kg n'ont pas eu d'effet indésirable sur le fœtus; des hausses des anomalies anatomiques des fœtus (côtes surnuméraires, dilatation du bassin du rein) et des retards de l'ossification ont été observés avec les doses de 25 mg/kg, 50 mg/kg et plus. Les doses comprises entre 80 mg/kg et 320 mg/kg (environ 10 à 40 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) ont entraîné une hausse de la mortalité des embryons chez les rats ainsi que des anomalies du fœtus comprenant une ondulation des côtes, des fentes palatines et une ossification craniofaciale anormale. Ces effets peuvent s'expliquer par l'inhibition de la synthèse des œstrogènes chez la rate et peuvent résulter d'effets connus de la baisse du taux d'œstrogènes sur la grossesse, l'organogenèse et la parturition.

Fertilité générale (segments I et III) chez les rats

Les rats mâles ont été traités pendant 80 jours avant et pendant l'accouplement et les rats femelles, pendant 14 jours avant et pendant l'accouplement ainsi que tout au long de la grossesse et de la lactation. Les deux sexes ont reçu du fluconazole par voie orale à raison de 5, 10 ou 20 mg/kg. Le traitement n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles ni sur le travail lors de la mise bas, et n'a pas nui au développement, au comportement ou à la fertilité de la descendance. Les fœtus prélevés chez les femelles sacrifiées le 20^e jour post-insémination (p-i.) 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. Aucun effet sur le développement, le comportement ou la fertilité de la descendance n'a été relevé.

Études tératologiques (segment II) chez les rats

Les résultats des études tératologiques menées dans 4 laboratoires différents ont été remarquablement constants.

Dans une étude, les femelles ont reçu du fluconazole par voie orale du 6^e au 15^e jour de la gestation à raison de 5, 10 et 20 mg/kg. À de telles doses, aucune incidence de maternotoxicité, d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été relevée.

Dans une deuxième étude, les femelles ont reçu du fluconazole par voie orale du 7^e au 17^e jour de la gestation à raison de 5, 25 ou 125 mg/kg. Le poids du placenta a augmenté à 25 et 125 mg/kg, et trois cas d'adactylie (une malformation rare dans cette souche) ont été observés à la dose élevée. Une plus grande incidence d'anomalies anatomiques a également été relevée chez les fœtus : dilatation du bassin et du rein et courbure de l'uretère à la dose élevée et plus grande incidence de côtes surnuméraires aux doses moyennes et élevées.

Dans une troisième étude, les femelles ont reçu du fluconazole par voie orale du 6^e au 15^e jour de la gestation à raison de 25, 50, 100 ou 250 mg/kg. Le poids du placenta a augmenté à 50 mg/kg et aux doses plus élevées. À 100 ou 250 mg/kg, une augmentation de l'embryomortalité et diverses anomalies du fœtus ont été relevées, notamment : diminution ou retard de l'ossification des éléments sterno-vertébraux, anomalies posturales dont une ondulation des côtes et une ossification anormale du crâne. Il y a eu augmentation des côtes surnuméraires à toutes les doses.

Dans une autre étude, le fluconazole a été administré par voie orale du 5^e au 15^e jour de la gestation à raison de 80, 160 et 320 mg/kg. L'excipient employé (polyéthylène glycol, PEG-400) était différent de celui utilisé au cours des études antérieures sur le fluconazole. Plusieurs effets ont été observés chez les femelles gravides (altération du poids corporel et de la consommation d'aliments) à toutes les doses ainsi qu'un effet supplémentaire lié au médicament, à la dose élevée. À toutes les doses, le fluconazole a entraîné une augmentation du nombre de fœtus morts et des foyers de résorption ainsi qu'une diminution du poids des rats à la naissance. À 320 mg/kg, la maternotoxicité était prouvée par une diminution de la consommation d'aliments et une augmentation moins importante du gain pondéral. À toutes les doses, la tératogénicité a été prouvée par la présence de malformations viscérales et squelettiques multiples. La macroglossie, la brachygnathie et la fente palatine étaient les principales malformations dont l'incidence a augmenté après l'administration du fluconazole. La brachygnathie et la fente palatine ont augmenté aux doses de 160 et 320 mg/kg, alors que l'augmentation de la macroglossie s'est manifestée à partir de la dose de 80 mg/kg. Parmi les autres malformations observées moins fréquemment à 320 mg/kg, on notera celles des paupières (ablépharie) et des oreilles (bifidité auriculaire). Une incidence très élevée d'une 14^e paire de côtes rudimentaires, indiquant une interférence avec la croissance du fœtus, a été observée à toutes les doses de fluconazole.

Études tératologiques (segment II) chez les lapins

Lorsque les femelles ont reçu du fluconazole par voie orale du 6^e au 18^e jour de la gestation à raison de 5, 10 ou 20 mg/kg, le seul effet attribuable au traitement a été une diminution du gain pondéral chez la mère aux doses moyennes et élevées. Aucun signe de fœtotoxicité ou de tératogénicité n'a été relevé. Aux doses de 25 et 75 mg/kg, le poids corporel de la mère était réduit, et le poids du placenta augmentait à 75 mg/kg. La dose maximale s'est révélée toxique pour les femelles, dont 6 sur 8 n'ont pas pu mener leur gestation à terme. Aucun effet n'a été relevé chez les fœtus aux doses de 5 ou 25 mg/kg, et il y avait trop peu de fœtus exposés à une dose de 75 mg/kg pour permettre une évaluation valide des effets du médicament.

Résumé des études tératologiques

Le fluconazole n'a pas provoqué de malformations chez le fœtus aux doses allant jusqu'à 25 mg/kg chez le lapin et 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 sur le fœtus aux doses plus élevées ainsi que les effets sur la parturition aux doses de 10 mg/kg et plus sont compatibles avec les propriétés d'abaissement du taux d'œstrogènes du fluconazole constatées chez le rat.

Étude périnatale et postnatale (segment III) chez les rats

Les femelles ont reçu, par 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 portant sur l'administration parentérale du médicament a confirmé la tendance, notée dans l'étude du segment I, à un retard dans le déclenchement de la parturition. Ces troubles de parturition se traduisaient par une augmentation du nombre de portées comptant des petits mort-nés et par une légère diminution du taux de survie des petits au 4^e jour pour les groupes ayant reçu des doses moyennes et élevées.

g) Études de toxicité spéciales

- i) Compatibilité sanguine : la préparation de fluconazole dissoute dans la solution saline n'a pas provoqué d'hémolyse, de floculation, de précipitation ni de coagulation dans le plasma humain. Elle n'a pas altéré non plus l'agrégation plaquettaire.
- ii) Ototoxicité chez les rats : le fluconazole a été administré par voie orale à des rates à raison de 100 ou 400 mg/kg pendant 28 jours. On n'a observé aucun effet ototoxique à l'issue de l'épreuve d'évaluation du réflexe de Preyer à 11 fréquences différentes ni d'altération histopathologique de la cochlée.
- iii) Interaction avec l'AZT : le fluconazole a été administré par voie orale à des rats à raison de 20 mg/kg deux fois par jour, en concomitance avec l'AZT à raison de 40 mg/kg deux 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.

h) Autres études

Effets sur la synthèse des œstrogènes

Les rates gravides ont reçu du fluconazole (20 ou 125 mg/kg) ou du kétoconazole (10 ou 40 mg/kg) par voie orale sur une base quotidienne du 6^e au 15^e jour de la gestation. Des échantillons de sang ont été prélevés 3 et 24 heures après l'administration de la dernière dose pour vérifier le 17 β-œstradiol et la progestérone. Les résultats ont montré que le fluconazole et le kétoconazole affectent tous les deux le métabolisme des stéroïdes. Le fluconazole a produit un niveau plus faible d'œstradiol pour les deux doses après 3 heures, mais seulement pour la dose la plus élevée après 24 heures. Le kétoconazole a abaissé les niveaux d'œstradiol pour les deux doses après 3 heures seulement. Par contre, le fluconazole a entraîné une diminution des niveaux de progestérone seulement pour la dose la plus élevée après 24 heures, tandis que le kétoconazole a entraîné cette diminution tant après 3 heures qu'après 24 heures, pour les deux doses.

L'inhibition *in vitro* de la synthèse de l'œstradiol a également été mesurée dans une préparation de cellules ovariennes décomposées de rate gravide. La CI_{50} pour l'inhibition était de 0,55 μ M pour le kétoconazole et entre 8 et 10 μ M pour le fluconazole. Donc, le fluconazole est un inhibiteur bien plus faible de la synthèse de l'œstradiol.

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

Le fluconazole à des concentrations de 5, 10 et 20 μ g/mL a eu peu d'effets (inhibition de 3,4 %, 5,6 % et 1,9 %, respectivement) sur la destruction *in vitro* des blastospores *Candida albicans* marqués à l'uridine-[3H] par les leucocytes polymorphonucléaires humains (PMNL). Cela laisse croire que le fluconazole n'a que peu ou pas d'effets sur les mécanismes de destruction microbienne par les PMNL. En revanche, le kétoconazole à 10 et 20 μ g/mL a réduit considérablement (20,9 % et 55,9 %) la libération d'uridine-[3H], ce qui indique que ce médicament peut inhiber, *in vitro*, la destruction des blastospores *C. albicans* par les PMNL humains.

De même, à des concentrations de 0,25 à 8 μ g/mL, le fluconazole a peu d'effets sur la prolifération des lymphocytes spléniques stimulés par la concanavaline A et les lipopolysaccharides chez la souris, d'après le taux de captation de la thymidine-[3H]. En revanche, le kétoconazole, à des concentrations allant jusqu'à 8 μ g/mL inclusivement, a diminué considérablement la captation de thymidine-[3H] en présence des deux mitogènes.

Effets sur les principaux organes endocriniens

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

La libération de corticostérone par des cellules surrénaliennes de rats, en suspension, incubées *in vitro* avec de l'ACTH, n'a pas été inhibée par le fluconazole (à une dose de 25 μ M), mais l'a été par le kétoconazole (à des doses de 1 μ M et plus). De même, le fluconazole, à sa plus forte concentration (100 μ M), n'a produit qu'une faible inhibition (environ 23 %) de l'activité de la 11- β -hydroxylase *in vitro* dans les mitochondries des cellules surrénaliennes de rats, par rapport à l'inhibition marquée, proportionnelle à la concentration, produite par le kétoconazole (3 et 10 μ M).

La comparaison des effets du fluconazole et du kétoconazole sur la production d'œstrogènes *in vitro* par les microsomes ovariens des rates a montré que le fluconazole est environ 20 fois moins puissant que le kétoconazole comme inhibiteur de l'aromatase ovarienne chez la rate (CI_{50} de 1,4 μ M et 29,6 μ M, respectivement).

Il semble donc que le fluconazole ait relativement peu d'effets sur la synthèse des stéroïdes chez les mammifères et qu'il soit peu probable que ce médicament entraîne chez l'humain des effets secondaires de type endocrinien ou inhibe le métabolisme des stéroïdes surrénaliens *in vivo*.

RÉFÉRENCES

1. Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(4):325-9.
2. Brammer KW, Farran PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 3):S318-26.
3. Brammer KW, Tarbit MH. A review of the pharmacokinetics of fluconazole (UK-49,858) in laboratory animals and man. In: Fromtling RA, éd. *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*. Barcelone : J.R. Prous, 1987:141-9.
4. Bru JP, Lebeau B, Stahl JP, *et coll.* Oral fluconazole treatment of urinary mycoses. (Résumé) In: X^e Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, Barcelone, du 27 juin au 1er juillet 1988. *Rev Iber Micol* 1988;5(Suppl 1):34. (Résumé n° 0-94)
5. Bunin N. Oral fluconazole for the treatment of disseminated fungal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:62.
6. Byrne WR, Wajszczuk CP. Cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): successful treatment with fluconazole after failure of amphotericin B. *Ann Intern Med* 1988;108(3):384-5.
7. Catanzaro A, Fierer J, Friedman PJ. Fluconazole in the treatment of coccidioidomycosis. *Chest* 1990;97(3):666-9.
8. Classen DC, Burke JP, Smith CB. Treatment of coccidioidal meningitis with fluconazole. (Lettre) *J Infect Dis* 1988;158(4):903-4.
9. Dellamonica P, Bernard E, Lefichoux Y, *et coll.* Fluconazole treatment of amphotericin B resistant mucosal candidiasis infection in AIDS patients. In: 5^e International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host. Noordwijkerhout, Pays-Bas, du 5 au 8 juin 1988. (Résumé n° 184)
10. DeWit S, Clumeck N. Fluconazole in the treatment of fungal infections associated with AIDS. *Infection* 1989;17(3):121-3.
11. DeWit S, Goossens H, Weerts D, *et coll.* Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet* 1989;1:746-8.
12. Dismukes WE. Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988;157(4):624-8.
13. Dupont B, Drouhet E. Fluconazole in the management of oropharyngeal candidiasis in a predominantly HIV antibody-positive group of patients. In: Fromtling RA, éd. *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*. Barcelone : J.R. Prous, 1987:163-8.

14. Dupont B, Drouhet E. Fluconazole in the management of oropharyngeal candidosis in a predominantly HIV antibody-positive group of patients. *J Med Vet Mycol* 1988;26(1):67-71.
15. Fasano C, O'Keefe J, Gibbs D. Fluconazole treatment of neonates and infants with severe fungal infections not treatable with conventional agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(4):351-4.
16. Foulds G, Brennan DR, Wajszczuk C, *et coll.* Fluconazole penetration into cerebrospinal fluid in humans. *J Clin Pharmacol* 1988;28(4):363-6.
17. Grant SM, Clissold SP. Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1990;39(6):877-916.
18. Graybill JR. Fluconazole efficacy in animal models of mycotic diseases. In: Fromtling RA, éd. *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*. Barcelone : J.R. Prous 1987:113-24.
19. Hanger DP, Jevons S, Shaw JT. Fluconazole and testosterone: *in vivo* and *in vitro* studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(5):646-8.
20. Hay RJ, Moore MK, Clayton YM, *et coll.* Chronic mucocutaneous candidosis: long term follow up and therapeutic use of fluconazole. (Résumé) In: X^e Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, Barcelone, du 27 juin au 1^{er} juillet 1988. *Rev Iber Micol* 1988;5 (Suppl 1):34. (Résumé n° 0-96)
21. Henderson JT. Fluconazole: a significant advance in the management of human fungal disease. In: Fromtling RA, éd. *Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents*. Barcelone : J.R. Prous, 1987:77-9.
22. Hernandez-Samelayo T et un groupe d'étude multicentrique. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(4):340-4.
23. Hughes CE, Bennett RL, Tuna IC, *et coll.* Activities of fluconazole, UD-49858, and ketoconazole against ketoconazole-susceptible and resistant *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:209-12.
24. Kruger HU, Schuler U, Zimmerman R, *et coll.* Absence of significant interaction of fluconazole with cyclosporin. *J Antimicrob Chemother* 1989;24(5):781-6.

25. Marriott MS, Richardson K. The discovery and mode of action of fluconazole. In: Fromtling RA, éd. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelone : J.R. Prous, 1987:81-92.
26. Meunier F, Gerain J, Snoeck R, *et coll.* Fluconazole therapy of oropharyngeal candidiasis in cancer patients. In: Fromtling RA, éd. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelone : J.R. Prous, 1987:169-74.
27. Milliken S, Helenglass G, Powles R. Fluconazole pharmacokinetics following oral dosage in leukaemic patients receiving autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1988;3(Suppl 1):324-5.
28. Robinson PA, Knirsch AK, Joseph JA. Fluconazole for life-threatening fungal infections in patients who cannot be treated with conventional antifungal agents. Rev Infect Dis 1990;12(Suppl 3):S349-63.
29. Shaw JTB, Tarbit MH, Troke PF. Cytochrome P-450 mediated sterol synthesis and metabolism: differences in sensitivity to fluconazole and other azoles. In: Fromtling RA, éd. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Barcelone : J.R. Prous, 1987:125-39.
30. Smith KJ, Warnock DW, Kennedy CTC. Azole resistance in *Candida albicans*. J Med Vet Mycol 1986;24:133-44.
31. Stern JJ, Hartman BJ, Sharkey P, *et coll.* Oral fluconazole therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome and cryptococcosis: experience with 22 patients. Am J Med 1988;85(4):477-80.
32. Sugar AM, Saunders C. Oral fluconazole as suppressive therapy of disseminated cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1988;85(4):481-9.
33. Tucker RM, Williams PL, Arathoon EG, *et coll.* Pharmacokinetics of fluconazole in cerebrospinal fluid and serum in human coccidioidal meningitis. Antimicrob Agents Chemotherapy 1988;32(3):369-73.
34. Van't Wout JW, Mattie H, van Furth R. A prospective study of the efficacy of fluconazole (UK-49,858) against deep-seated fungal infections. J Antimicrob Chemother 1988;21(5):665-72.
35. Viscoli C, Castagnola E, Fioredda F, *et coll.* Fluconazole in the treatment of candidiasis in immunocompromised children. Antimicrob Agents Chemother 1991;35(2):365-7.
36. Wiest DB, Fowler SL, Garner SS, *et coll.* Fluconazole in neonatal disseminated candidiasis. Arch Dis Child 1991;66:1002.

37. Pfizer Canada Inc., monographie de DIFLUCAN (numéro de contrôle : 237806, date de révision : 30 juin 2020).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pf FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP Solution stérile aqueuse pour perfusion (2 mg/mL)

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne fournit donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP. Communiquez avec votre médecin, votre pharmacien ou le personnel de votre hôpital (ou clinique) si vous avez des questions au sujet de ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP fait partie d'un groupe de médicaments qu'on appelle antifongiques.

Prescrit par votre médecin, FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP sert à traiter des infections causées par des champignons, y compris à levures, en plus de servir à prévenir les infections fongiques. La cause la plus courante des infections fongiques est une levure appelée *Candida*.

Les effets de ce médicament :

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP perturbe sélectivement la production normale de stéroïdes dans les champignons, contribuant ainsi à stopper la croissance fongique.

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

Ne prenez pas FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP si vous avez déjà présenté une réaction allergique à ce qui suit :

- à l'un ou l'autre des ingrédients de FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP (voir Ingrédients non médicinaux);
- à d'autres médicaments que vous avez utilisés pour traiter une infection fongique.

Les symptômes peuvent inclure des démangeaisons, des rougeurs de la peau ou de la difficulté à respirer.

Ne prenez pas FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- érythromycine (antibiotique servant à traiter des infections);
- pimozide (traitement de la schizophrénie); et
- quinidine (utilisée dans les cas de battements cardiaques irréguliers).

L'ingrédient médicamenteux est :

Fluconazole

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Chlorure de sodium
Eau pour injection

Les formes posologiques sont :

FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP est présenté dans des poches de plastique souples disponibles en deux formats : 200 mg de fluconazole dans 100 mL de solution et 400 mg de fluconazole dans 200 mL de solution.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP si :

- vous souffrez d'un problème de foie ou des reins;
- vous êtes allergique à n'importe quel autre médicament, y compris ceux employés à traiter les infections à levures et d'autres infections fongiques;
- vous présentez des taux anormaux de potassium, de calcium ou de magnésium dans le sang;
- vous allaitez ou prévoyez le faire. Étant donné que le fluconazole est excrété dans le lait maternel, l'allaitement n'est pas recommandé;
- vous êtes atteint d'une maladie ou d'une affection cardiaque, de troubles sanguins ou de tout autre problème de santé;
- vous conduisez des véhicules et faites fonctionner des machines – il faut prendre en compte que des étourdissements ou des crises épileptiques peuvent parfois survenir;
- vous prenez ou vous avez pris d'autres médicaments, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.
- **Utilisation chez l'enfant :**
votre médecin déterminera si ce médicament convient ou non à votre enfant.
- **Utilisation chez la femme enceinte :**

- FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP peut causer du tort irréversible au fœtus ou une fausse couche.
- Avisez votre médecin si vous tombez enceinte ou planifiez le devenir.
- FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si la patiente présente une infection grave ou menaçant le pronostic vital.
- Votre médecin décidera s'il est approprié d'utiliser le FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP selon votre situation.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez :

- éviter de tomber enceinte pendant le traitement;
- utiliser une méthode contraceptive fiable pendant le traitement et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose;
- aviser votre médecin si vous tombez enceinte pendant le traitement.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Parmi les médicaments qui peuvent interagir avec FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP on trouve ceux-ci :

- alfentanil, fentanyl ou méthadone (utilisés pour traiter la douleur);
- amiodarone (utilisé dans les cas de battements de cœur irréguliers);
- amitriptyline, nortriptyline (utilisées pour traiter la migraine et d'autres affections);
- amphotéricine B et voriconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques);
- anticoagulants coumariniques ou dérivés de l'indanedione§ (utilisés pour éclaircir le sang afin de prévenir la formation de caillots sanguins);
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (tels que l'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène), utilisés pour traiter la douleur et la fièvre;
- benzodiazépines, telles que le midazolam, le triazolam ou des médicaments semblables (utilisés pour aider à dormir ou soulager l'anxiété);
- carbamazépine ou phénytoïne (utilisées pour maîtriser l'épilepsie);
- célécoxib (utilisé pour traiter certains types d'arthrite et certains autres types de douleurs);
- cimétidine (contre les brûlures d'estomac et les ulcères gastroduodénaux);

- comprimés de médicaments qui font uriner (diurétiques), tels que l'hydrochlorothiazide (utilisés pour traiter la rétention de liquide et l'hypertension);
- contraceptifs oraux;
- cyclophosphamide, alcaloïdes de la pervenche (pour traiter certaines formes de cancer);
- cyclosporine, sirolimus ou tacrolimus (pour prévenir le rejet d'un greffon);
- halofantrine (pour traiter la malaria);
- ibrutinib (pour traiter certaines formes de cancer);
- inhibiteurs calciques ou losartan (pour réduire la tension artérielle);
- inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) (pour réduire le taux de cholestérol);
- médicaments servant à traiter des infections (antibiotiques), tels que l'azithromycine, l'érythromycine, la rifampine ou la rifabutine;
- olaparib (utilisé pour traiter certaines formes de cancer);
- prednisone (utilisée pour traiter plusieurs types de troubles inflammatoires et allergiques);
- saquinavir ou zidovudine, également appelée AZT (utilisés chez les patients infectés par le VIH);
- sulfonyles et autres hypoglycémiantes oraux (médicaments contre le diabète);
- théophylline (utilisée pour maîtriser l'asthme);
- tofacitinib (utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde);
- tolvaptan (pour traiter certaines maladies rénales);
- vitamine A (sous forme d'acide rétinoïque, utilisée pour traiter l'acné).

§ Les anticoagulants dérivés de l'indanedione ne sont pas offerts au Canada.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Ne prenez FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP que conformément aux directives de votre médecin.

Surdosage :

Les symptômes de surdosage comprennent notamment : hallucinations, changements d'humeur et changements sur le plan mental.

Si vous croyez avoir pris trop de FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP, communiquez avec un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Lorsqu'on se rend compte qu'une dose de ce médicament a été oubliée, il faut la prendre dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et reprenez le calendrier posologique régulier. Ne doublez pas la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP peut causer des effets secondaires.

Effets secondaires les plus courants (plus de 1 %) :

- maux de tête;
- éruption cutanée;
- douleurs abdominales;
- diarrhée;
- nausées;
- vomissements.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Affections cutanées exfoliatives : Des réactions cutanées graves, telles qu'une éruption cutanée qui entraîne la formation d'ampoules sur la peau, des démangeaisons sur tout le corps, une rougeur de la peau ou des plaques rouges s'accompagnant de démangeaisons, de l'enflure au niveau des paupières, du visage ou des lèvres, de la desquamation (peau qui pèle)			√
Nécrose hépatique : mort des cellules du foie qui peut entraîner des douleurs abdominales, une urine foncée, de la fièvre, des selles pâles et la jaunisse (aspect jaunâtre de la peau et du blanc des yeux)			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Affections cardiaques : Battements cardiaques instables ou irréguliers (p. ex. allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes)			√
Réaction allergique s'accompagnant de symptômes tels que : enflure du visage, de la gorge, de la bouche ou des membres, difficulté à respirer, éruptions cutanées ou démangeaisons			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de FLUCONAZOLE INJECTABLE DANS DU CHLORURE DE SODIUM USP, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à une température comprise entre 5 °C et 25 °C. Ne pas congeler. Éviter la chaleur excessive.

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

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à l'adresse <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
-par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789
-par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le promoteur, Corporation Baxter, au 1 800 387-8399.

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter.
Dernière révision : 09 octobre 2020