

### **ANNEXE III**

#### **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE**

**Les RCP, étiquetages et notice ci-après sont les versions valides au moment de la Décision de la Commission**

**Après la Décision de la Commission, les autorités compétentes des Etats Membres, en liaison avec l'Etat Membre de référence, mettront à jour l'information du produit comme requis. Par conséquent, les RCP, étiquetages et notice peuvent ne pas nécessairement représenter le texte actuel**

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 150 mg gélules

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 150 mg de fluconazole.

Excipients: Chaque gélule contient également 149.12 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

Gélule en gélatine de 150 mg avec un corps et une tête bleu turquoise imprimée avec "Pfizer" et le code "FLU-150" à l'encre noire. La taille de la gélule est no. 1.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Diflucan est indiqué dans le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte (voir rubrique 5.1) :

- Candidoses vaginales aiguës lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- Balanites candidosiques lorsqu'un traitement local n'est pas possible.

Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

#### Adultes

Dose unique de 150 mg.

## Populations particulières

### *Personnes âgées*

Lorsqu'aucune insuffisance rénale n'a été mise en évidence, les doses normales recommandées doivent être utilisées.

### *Insuffisance rénale*

Fluconazole est principalement éliminé dans les urines sous forme inchangée. Aucun ajustement du traitement à dose unique n'est nécessaire.

### *Insuffisance hépatique*

Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées, le fluconazole doit donc être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité dans la population pédiatrique pour l'indication candidoses génitales n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles pour d'autres indications pédiatriques sont décrites dans la rubrique 4.8. Si le traitement est impératif chez l'adolescent (de 12 à 17 ans), la posologie doit être la même que celle recommandée chez l'adulte.

### Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées entières et indépendamment de la prise alimentaire.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérives azolés, ou à des excipients (voir rubrique 6.1).

La coadministration avec la terfénadine est contre-indiquée chez les patients traités par Diflucan à doses répétées supérieures ou égales à 400 mg par jour sur la base des résultats d'une étude d'interaction à doses répétées. La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 tels que cisapride, astémizole, pimozide, quinidine et érythromycine est contre-indiquée chez les patients traités par le fluconazole (voir rubriques 4.4 et 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Système rénal

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

### Système hépatobiliaire

Diflucan est associé à de rares cas de toxicité hépatique grave parfois mortelle, principalement chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes graves. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation avec la dose totale quotidienne, la durée du traitement, le sexe ou l'âge des patients n'a été mise en évidence. L'hépatotoxicité associée au fluconazole est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients qui présentent des anomalies des tests de la fonction hépatique pendant le traitement par fluconazole doivent être étroitement surveillés pour éviter la survenue d'une atteinte hépatique plus grave. Le patient doit être informé des symptômes suggérant des effets hépatiques graves (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et ictere). Le traitement par le fluconazole doit être immédiatement interrompu et le patient doit consulter un médecin.

### Système cardiovasculaire

Certains dérivés azolés, y compris le fluconazole, sont associés à l'allongement de l'intervalle QT sur l'electrocardiogramme. Depuis la commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été observés chez des patients traités par Diflucan. Ces cas incluent des patients gravement malades avec des facteurs de risque confondants multiples, comme une cardiopathie structurelle, des anomalies électrolytiques et des associations médicamenteuses susceptibles d'y contribuer.

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions proarhythmogènes potentielles. La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### Halofantrine

Il a été démontré que l'halofantrine allonge l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante du fluconazole et de l'halofantrine est donc déconseillée (voir rubrique 4.5).

### Réactions dermatologiques

De rares cas de réactions cutanées exfoliatives, comme le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportés pendant le traitement avec le fluconazole. Les patients atteints du SIDA sont plus à risque de développer des réactions cutanées sévères avec de nombreux médicaments. Si une éruption cutanée, que l'on considère imputable au fluconazole, apparaît chez un patient traité pour une infection fongique superficielle, le traitement devra être arrêté. Si des patients avec des infections fongiques invasives ou systémiques développent une éruption cutanée, ils devront être étroitement surveillés et le fluconazole devra être interrompu si des lésions bulleuses ou si un *érythème multifforme* apparaissent.

### Hypersensibilité

Dans de rares cas, une réaction anaphylactique a été rapportée (voir rubrique 4.3).

### Cytochrome P450

Le fluconazole est un inhibiteur puissant du CYP2C9 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur du CYP2C19. Les patients traités simultanément par Diflucan et par des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite, métabolisés par les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, doivent être surveillés (voir rubrique 4.5).

### Terfénadine

La coadministration de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour avec la terfénadine doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### Excipients

Les gélules contiennent du lactose monohydraté. Les patients atteints d'anomalies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Associations contre-indiquées

**Cisapride** : Des événements cardiaques ont été rapportés, notamment des torsades de pointes, chez des patients ayant reçu simultanément du fluconazole et du cisapride. Une étude contrôlée a démontré que l'administration concomitante de fluconazole 200 mg une fois par jour et de cisapride 20 mg quatre fois par jour entraînait une augmentation significative des taux plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QTc. L'administration concomitante de fluconazole et de cisapride est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Terfénadine : En raison de l'apparition de dysrythmies cardiaques graves dues à un allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités à la fois par des antifongiques azolés et de la terfénadine, des études d'interaction ont été conduites. Une étude a montré que l'administration de 200 mg de fluconazole par jour n'a pas conduit à un allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude avec 400 mg et 800 mg de fluconazole par jour a montré qu'une dose quotidienne supérieure ou égale à 400 mg de fluconazole augmente de façon significative la concentration plasmatique de la terfénadine si les deux médicaments sont pris de manière concomitante. L'association de la terfénadine et du fluconazole à des doses supérieures ou égales à 400 mg est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Pour des doses de fluconazole inférieures à 400 mg par jour, le patient devra être étroitement surveillé.

Astémizole : L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole peut diminuer la clairance de l'astémizole. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole qui en résulte peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et d'astémizole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Pimozide : Bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide peut entraîner une inhibition du métabolisme du pimozide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Quinidine : Bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine peut entraîner une inhibition du métabolisme de la quinidine. L'utilisation de quinidine a été associée à un allongement du QT et, dans de rares cas, à la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de quinidine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Erythromycine : L'utilisation concomitante de fluconazole et d'erythromycine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. La coadministration de fluconazole et d'erythromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Associations déconseillées :

Halofantrine : Le fluconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques d'halofantrine en raison d'un effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. Cette coadministration doit être évitée (voir rubrique 4.4).

#### Associations nécessitant des précautions d'emploi ou des ajustements posologiques :

##### Effet d'autres médicaments sur le fluconazole

Rifampicine : La prise concomitante de fluconazole et de rifampicine résulte en une baisse de l'ASC de 25 % et une réduction de la demi-vie de 20 % du fluconazole. Une augmentation de la posologie du fluconazole doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante avec la rifampicine.

Les études d'interaction ont montré que lorsque le fluconazole est administré par voie orale avec de la nourriture, de la cimétidine, des antiacides ou à la suite de l'irradiation corporelle totale pour greffe de moelle osseuse, aucune altération cliniquement significative de l'absorption du fluconazole n'a été observée.

##### Effet du fluconazole sur d'autres médicaments

Le fluconazole est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme 2C9 du CYP450 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19. Outre les interactions observées/documentées citées ci-dessous, il existe un risque d'augmentation des concentrations

plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C9 ou le CYP3A4 en cas d'administration concomitante avec le fluconazole. Par conséquent, ces associations doivent être administrées avec prudence et le patient doit être étroitement surveillé. L'effet inhibiteur du fluconazole sur les enzymes peut persister 4 à 5 jours après la fin du traitement par le fluconazole, en raison de la longue demi-vie ( $t_{1/2}$ ) du fluconazole (voir rubrique 4.3).

Alfentanil : Durant un traitement concomitant de fluconazole (400 mg) et d'alfentanil en administration intraveineuse (20 µg/kg) chez des volontaires sains, l'ASC<sub>10</sub> de l'alfentanil est multipliée par 2, probablement par inhibition du CYP3A4. Un ajustement de la posologie de l'alfentanil peut être nécessaire.

Amitriptyline, nortriptyline : Le fluconazole majore l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. La 5-nortriptyline et/ou la S-amitriptyline peuvent être mesurées lors de l'instauration des traitements et après une semaine de traitement concomitant. Il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie d'amitriptyline/nortriptyline.

Amphotéricine B : L'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B chez des souris infectées normales et immunodéprimées a montré les résultats suivants : un léger effet antifongique additif dans les infections systémiques à *C. albicans*, l'absence d'interaction dans les infections intracrâniennes à *Cryptococcus neoformans* et un antagonisme des deux médicaments dans les infections systémiques à *A. fumigatus*. La signification clinique des résultats obtenus dans ces études n'est pas connue.

Anticoagulants : Depuis la commercialisation, comme avec d'autres antifongiques azolés, des événements hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna) associés à des augmentations du taux de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la warfarine. Durant un traitement concomitant par le fluconazole et la warfarine, le taux de prothrombine a été prolongé jusqu'à 2 fois, ce qui est probablement dû à une inhibition du métabolisme de la warfarine par le CYP2C9. Le taux de prothrombine doit être étroitement surveillé chez les patients recevant des anticoagulants de type coumarinique de façon concomitante au fluconazole. Un ajustement de la posologie de la warfarine peut être nécessaire.

Benzodiazépines (à courte durée d'action). i.e. midazolam, triazolam : Après l'administration orale de midazolam, le fluconazole a entraîné des augmentations substantielles des concentrations de midazolam et des effets psychomoteurs. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole et de 7,5 mg de midazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du midazolam de respectivement 3,7 fois et 2,2 fois. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole par jour et de 0,25 mg de triazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du triazolam de respectivement 4,4 fois et 2,3 fois. Des effets renforcés et prolongés du triazolam ont été observés lors de l'association avec le fluconazole. Si le traitement concomitant par une benzodiazépine est nécessaire chez les patients traités par le fluconazole, il est nécessaire d'envisager une baisse de la dose de benzodiazépine et une surveillance étroite du patient.

Carbamazépine : Le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine et une augmentation de 30 % de la carbamazépine sérique a été observée. Il existe un risque de toxicité de la carbamazépine. Un ajustement de la posologie de la carbamazépine peut être nécessaire en fonction des mesures de sa concentration/de son effet.

Antagonistes des canaux calciques : Certains inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux antagonistes des canaux calciques. Une surveillance fréquente des événements indésirables est recommandée.

Célécoxib : Lors d'un traitement concomitant de fluconazole (200 mg par jour) et de célecoxib (200 mg), la C<sub>max</sub> et l'ASC du célecoxib ont augmenté de respectivement 68 % et 134 %. Une réduction de 50 % de la posologie du célecoxib peut être nécessaire chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole.

Cyclophosphamide : Le traitement associant le cyclophosphamide et le fluconazole entraîne une augmentation des taux sériques de bilirubine et de créatinine. Cette association peut être utilisée en tenant compte du risque d'augmentation de la bilirubinémie et de la créatininémie.

Fentanyl : Un cas mortel d'intoxication au fentanyl due à une interaction possible entre le fentanyl et le fluconazole a été rapporté. Par ailleurs, il a été montré chez des volontaires sains, que le fluconazole retardait de manière significative l'élimination du fentanyl. L'augmentation des concentrations de fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire. Les patients doivent être étroitement surveillés pour le risque potentiel de dépression respiratoire. Un ajustement posologique du fentanyl peut être nécessaire.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté en cas de prise concomitante de fluconazole et d'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, les symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et les concentrations de créatinine kinase doivent être surveillés. Le traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu si les concentrations de créatinine kinase augmentent significativement ou en cas de diagnostic ou de suspicion de myopathie/rhabdomyolyse.

#### Immunosuppresseurs (tels que ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus):

Ciclosporine : Le fluconazole augmente de manière significative la concentration et l'ASC de la ciclosporine. Un traitement concomitant de 200 mg par jour de fluconazole et de ciclosporine (2,7 mg / kg / jour) entraîne une augmentation de 1,8 fois l'ASC de la ciclosporine. Cette association peut être utilisée en diminuant la posologie de ciclosporine en fonction de la concentration en ciclosporine.

Évérolimus: Bien que non étudié *in vivo* ou *in vitro*, le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de l'évérolimus par inhibition du CYP3A4.

Sirolimus : Le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques de sirolimus, vraisemblablement par inhibition du métabolisme du sirolimus par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine P. Cette association peut être utilisée avec un ajustement de la posologie du sirolimus en fonction de son effet et de sa concentration.

Tacrolimus : Le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale par inhibition du métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 dans les intestins. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse. L'augmentation des taux de tacrolimus a été associée à une néphrotoxicité. La posologie du tacrolimus administré par voie orale doit être diminuée en fonction de la concentration de tacrolimus.

Losartan : Le fluconazole inhibe la conversion du losartan en son métabolite actif (E-31 74), responsable en grande partie de l'inhibition du récepteur de l'angiotensine II qui a lieu au cours d'un traitement par le losartan. Un contrôle continu de la tension artérielle chez les patients recevant cette association doit être effectué.

Méthadone : Le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de méthadone. Un ajustement de la posologie de méthadone peut être nécessaire.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : La  $C_{max}$  et l'ASC du flurbiprofène ont augmenté de 23 % et 81 % respectivement lors d'une coadministration avec le fluconazole *versus* une administration de flurbiprofène seul. De même, la  $C_{max}$  et l'ASC de l'isomère pharmacologiquement actif [S-(+)-ibuprofène] ont augmenté de respectivement 15 % et 82 % lors d'une coadministration de fluconazole et d'ibuprofène racémique (400 mg) *versus* une administration de l'ibuprofène racémique seul.

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux autres AINS qui sont métabolisés par le CYP2C9 (ex. naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Une surveillance fréquente des événements indésirables et de la toxicité liés aux AINS est recommandée. Un ajustement de la posologie des AINS peut être nécessaire.

Phénytoïne : Le fluconazole inhibe le métabolisme hépatique de la phénytoïne. L'administration concomitante et répétée de 200 mg de fluconazole et de 250 mg de phénytoïne par voie intraveineuse a conduit à une augmentation de l'ASC<sub>24</sub> de la phénytoïne de 75 % et de la C<sub>min</sub> de 128 %. En cas de coadministration, les concentrations sériques de phénytoïne doivent être surveillées afin d'éviter une toxicité de la phénytoïne.

Prednisone : Un transplanté hépatique recevant de la prednisone a développé une maladie d'Addison suite à l'arrêt d'un traitement de 3 mois par fluconazole. L'arrêt du fluconazole a probablement entraîné une augmentation de l'activité du CYP3A4, ayant pour conséquence une augmentation du métabolisme de la prednisone. Les patients recevant un traitement prolongé associant le fluconazole à la prednisone doivent être étroitement surveillés avec recherche des signes d'insuffisance surrénale à l'arrêt du fluconazole.

Rifabutine : Le fluconazole augmente les concentrations sériques de rifabutine, entraînant une augmentation de l'ASC de la rifabutine pouvant atteindre 80 %. Des cas d'uvéites ont été observés chez des patients traités par cette association. Chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la rifabutine, les symptômes de la toxicité de la rifabutine doivent faire l'objet d'une surveillance.

Saquinavir : Le fluconazole augmente l'ASC et la C<sub>max</sub> du saquinavir d'environ 50 % et de 55 % respectivement, suite à l'inhibition du métabolisme hépatique du saquinavir par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine- P. L'interaction avec le saquinavir / ritonavir n'a pas été étudiée et pourrait être plus marquée. Un ajustement de la posologie du saquinavir peut être nécessaire.

Sulfamides hypoglycémiants : Le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfamides hypoglycémiants oraux administrés de façon concomitante (ex., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Une surveillance étroite de la glycémie et une réduction appropriée de la posologie des sulfamides hypoglycémiants sont recommandées en cas de traitement concomitant.

Théophylline : Dans une étude d'interaction contrôlée versus placebo, l'administration de fluconazole à 200 mg pendant 14 jours a entraîné une baisse de 18 % de la clairance plasmatique moyenne de la théophylline. Les patients recevant de fortes doses de théophylline, ou présentant par ailleurs un risque accru de toxicité à la théophylline, doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité de la théophylline pendant le traitement par le fluconazole. Le traitement doit être modifié en cas de survenue de signes de toxicité.

Vinca-alcaloïdes : Bien qu'aucune étude n'ait été conduite, le fluconazole peut augmenter les taux plasmatiques des vinca-alcaloïdes (ex. vincristine et vinblastine) et entraîner une neurotoxicité, qui peut être due à un effet inhibiteur sur le CYP3A4.

Vitamine A : D'après une observation chez un patient recevant de façon concomitante de l'acide all-trans-réthinoïque (forme acide de la vitamine A) et du fluconazole, des effets indésirables neurologiques sont apparus sous forme d'une pseudotumeur cérébrale, qui a disparu à l'arrêt du traitement par le fluconazole. Cette association peut être utilisée mais un risque de survenue d'effets indésirables neurologiques doit être pris en compte.

Voriconazole : (Inhibiteurs de CYP2C9 et CYP3A4) : L'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures le 1<sup>er</sup> jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1<sup>er</sup> jour, puis 200 mg toutes les 24 h pendant 4 jours) à 8 sujets mâles sains a conduit à une augmentation de la C<sub>max</sub> et ASC<sub>t</sub> du voriconazole en moyenne de respectivement 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) et 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). La réduction de la dose et / ou de la fréquence de voriconazole et de fluconazole qui aurait éliminé cet effet n'a pas été

établie. Une surveillance des événements indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé de manière séquentielle après le fluconazole.

Zidovudine : Le fluconazole augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la zidovudine de 84 % et 74 % respectivement en raison d'une diminution d'environ 45 % de la clairance de la zidovudine orale. La demi-vie de la zidovudine a de même été prolongée d'environ 128 % après administration concomitante de fluconazole. Les patients recevant cette association doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'effets indésirables liés à la zidovudine. Une réduction de la posologie de zidovudine peut être nécessaire.

Azithromycine : Une étude croisée randomisée, ouverte, en cross-over à trois séquences, conduite chez 18 sujets sains, a évalué l'effet d'une dose orale unique de 1 200 mg d'azithromycine sur la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 800 mg de fluconazole 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.

Contraceptifs oraux : Deux études pharmacocinétiques ont été menées avec des contraceptifs oraux combinés et des doses répétées de fluconazole. Aucun effet particulier sur les taux hormonaux n'a été constaté avec l'administration de 50 mg de fluconazole. Cependant la prise journalière de 200 mg de fluconazole a entraîné une hausse de l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 40 % et 24 % respectivement. Par conséquent, il est peu probable que des doses multiples de fluconazole à ces posologies aient une influence sur l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Des données sur quelques centaines de femmes enceintes traitées par des doses standard (<200 mg/jour) de fluconazole, administré en une seule prise ou en prises répétées pendant le premier trimestre, n'ont pas montré d'effets indésirables sur le fœtus.

De multiples anomalies congénitales ont été rapportées (incluant bradycéphalie, dysplasie auriculaire, fontanelles antérieures géantes, fémurs arqués et synostoses radio-humérales) chez les enfants dont les mères ont été traitées contre la coccidiomycose pendant une durée égale ou supérieure à trois mois à de fortes doses (400-800 mg par jour) de fluconazole. Le lien entre le fluconazole et ces effets n'est pas clair.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le traitement court par des doses standard de fluconazole ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Le fluconazole en traitement prolongé et/ou à fortes doses ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'infections potentiellement fatales.

##### Allaitement

Le fluconazole est excrété dans le lait à des concentrations inférieures à celles du plasma. L'allaitement peut être maintenu après l'administration d'une dose unique standard inférieure ou égale à 200 mg de fluconazole. L'allaitement est déconseillé après administration répétée ou de fortes doses de fluconazole.

##### Fertilité

Le fluconazole n'affecte pas la fertilité chez les rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de Diflucan sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent être prévenus du risque de survenue de crises d'épilepsie ou de vertiges (voir rubrique 4.8) pendant le traitement par Diflucan et il doit leur être recommandé de ne pas conduire ou d'utiliser des machines si ces symptômes apparaissent.

## 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $>1/10$ ) sont les céphalées, douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine et éruption cutanée.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par Diflucan avec les fréquences suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1,000$  à  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  à  $<1/1,000$ ), très rare ( $<1/10,000$ ), inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Anémie	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie
<b>Affections du système immunitaire</b>			Anaphylaxie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Diminution de l'appétit	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie.
<b>Affections psychiatriques</b>		Somnolence, insomnie	
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Crises d'épilepsie, paresthésie, étourdissements, altération du goût	Tremblements
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Vertiges	
<b>Affections cardiaques</b>			Torsade de pointes (voir rubrique 4.4), Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées	Constipation dyspepsie, flatulences, bouche sèche	
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Augmentation de l'alanine aminotransférase (voir rubrique 4.4), Augmentation de l'aspartate aminotransférase (voir rubrique 4.4), Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (voir rubrique 4.4)	Cholestase (voir rubrique 4.4), ictere (voir rubrique 4.4), Augmentation de la bilirubine (voir rubrique 4.4)	Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), nécrose hépatocellulaire (voir rubrique 4.4), hépatite (voir rubrique 4.4), lésion hépatocellulaire (voir rubrique 4.4)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Eruption cutanée (voir rubrique 4.4)	Eruption médicamenteuse (voir rubrique 4.4), urticaire (voir rubrique 4.4), prurit, hypersudation	Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (voir rubrique 4.4), syndrome de Stevens-Johnson (voir

			rubrique 4.4), pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4), dermatite exfoliative, angioedème, œdème de la face, alopecie
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Myalgie	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fatigue, malaise, asthénie, fièvre	

#### Population pédiatrique

La nature et l'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques observés pendant les essais cliniques pédiatriques, excluant l'indication dans la candidose génitale, sont comparables à celles observées chez l'adulte.

#### **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage avec Diflucan ont été rapportés et associés à des hallucinations et à un comportement paranoïaque.

En cas de surdosage, une prise en charge (avec traitement symptomatique et lavage gastrique si nécessaire) peut être adéquate.

Le fluconazole est largement éliminé dans les urines; une diurèse forcée augmenterait probablement le taux d'élimination. Une séance de trois heures d'hémodialyse diminue les taux plasmatiques d'environ 50 %.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

##### Classification ATC

Classe pharmacothérapeutique: Antimycosiques à usage systémique, dérivé triazolé, code ATC: J02AC01.

##### Mode d'action

Le fluconazole est un agent antifongique triazolé. Son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation en 14 alpha du lanostérol médiée par le cytochrome P 450, une étape essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de stérols méthylés en 14-alpha est corrélée avec la perte subséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et pourrait être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Il a été montré que le fluconazole est plus sélectif vis-à-vis des enzymes à cytochrome P 450 fongiques que de divers systèmes enzymatiques à cytochrome P 450 chez les mammifères.

Le fluconazole, administré à la posologie de 50 mg par jour pendant 28 jours, n'a montré aucun effet sur les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes ou les concentrations de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le fluconazole à la posologie de 200 mg à 400 mg par jour n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse induite par l'ACTH chez des volontaires sains de sexe masculin. Les études d'interaction avec l'antipyrine montrent que des doses uniques ou répétées de fluconazole 50 mg n'influencent pas le métabolisme de l'antipyrine.

##### Sensibilité *in vitro*

*In vitro*, le fluconazole montre une activité antifongique vis-à-vis de la plupart des espèces les plus fréquentes de *Candida* (dont *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* présente un large spectre de sensibilité tandis que *C. krusei* est résistant au fluconazole.

Le fluconazole exerce également une activité *in vitro* vis-à-vis de *Cryptococcus neoformans* et de *Cryptococcus gattii* ainsi que vis-à-vis des moisissures endémiques *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* et *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Relation Pharmacocinétique/Pharmacodynamie (PK/PD)

Dans les études chez l'animal, une corrélation a été observée entre les valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et l'efficacité sur des mycoses expérimentales dues à *Candida* spp. Dans les études chez l'homme, une relation quasi linéaire 1/1 a été observée entre l'ASC et la dose de fluconazole. Il existe également une relation directe bien qu'imparfaite entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique favorable dans la candidose buccale et, dans une moindre mesure, dans la candidémie. Ce type de succès clinique est moins probable pour des infections dues à des souches présentant une CMI plus élevée au fluconazole.

#### Mécanisme(s) de résistance

Les espèces de *Candida* ont développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux antifongiques azolés. Les souches qui ont développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance présentent des CMI élevées au fluconazole, ce qui a une influence négative sur l'efficacité *in vivo* et chez l'homme.

Des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, souvent intrinsèquement résistantes au fluconazole (ex. *Candida krusei*), ont été rapportés. Ces cas peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif.

#### Concentrations critiques (selon l'EUCAST)

Sur la base des analyses des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), de la sensibilité *in vitro* et de la réponse clinique, l'EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) a établi des concentrations critiques de fluconazole pour les espèces de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007-version 2). Ces concentrations critiques ont été réparties en concentrations critiques non liées à une espèce, qui ont été déterminées principalement sur base des données PK/PD et qui sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques, et en concentrations critiques liées à une espèce pour les espèces les plus fréquemment associées aux infections humaines. Ces concentrations critiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Antifongique	Concentrations critiques liées à une espèce (S</R>)					Concentrations critiques non liées à une espèce <sup>A</sup> S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
<b>Fluconazole</b>	<b>2/4</b>	<b>IE</b>	--	<b>2/4</b>	<b>2/4</b>	<b>2/4</b>

S = sensible, R = résistant

A. = Les concentrations critiques non liées à une espèce ont été principalement déterminées sur la base des données PK/PD et elles sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques. Elles sont destinées à être utilisées uniquement pour les organismes qui n'ont pas de concentration critique spécifique.

-- = Tests de sensibilité non recommandés car l'espèce n'est pas une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

IE = Preuves insuffisantes que l'espèce en question est une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les formes orales et intraveineuses du fluconazole sont équivalentes du point de vue pharmacocinétique.

#### Absorption

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et les taux plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) représentent plus de 90 % des taux atteints après l'administration intraveineuse. L'absorption orale n'est pas affectée par la prise alimentaire simultanée. Les concentrations plasmatiques maximales à jeun sont atteintes 30 minutes à 1 heure et demie après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Quatre-vingt-dix pour cent des taux à l'état d'équilibre sont atteints 4-5 jours après l'administration de doses quotidiennes uniques répétées. L'administration d'une dose de charge (au jour 1) égale au double de la dose habituelle permet aux taux plasmatiques d'approcher de 90 % des taux à l'état d'équilibre au jour 2.

#### Distribution

Le volume de distribution apparent est proche du volume d'eau corporelle totale. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12 %).

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés. Les taux de fluconazole dans la salive et dans l'expectoration sont comparables aux taux plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les taux de fluconazole dans le LCR représentent environ 80 % des taux plasmatiques correspondants.

Des concentrations élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, l'épiderme et le derme et les glandes sudoripares eccrines. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. A la dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours a été de 73 µg/g et, 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g. A la dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée au jour 7 était de 23,4 µg/g et 7 jours après la seconde dose, elle était encore de 7,1 µg/g.

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois de traitement par 150 mg une fois par semaine a été de 4,05 µg/g dans les ongles sains et de 1,8 µg/g dans les ongles malades ; et le fluconazole était toujours mesurable dans les ongles 6 mois après la fin du traitement.

#### Biotransformation

Le fluconazole n'est que faiblement métabolisé. Seuls 11 % d'une dose radioactive sont éliminés dans l'urine sous forme de métabolites. Le fluconazole est un inhibiteur sélectif des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19.

#### Elimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. La principale voie d'élimination est rénale, environ 80 % de la dose administrée étant éliminés dans l'urine sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Aucun métabolite circulant n'a été mis en évidence.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet l'administration de doses uniques pour le traitement de la candidose vaginale, de doses uniques quotidiennes et de doses uniques hebdomadaires dans les autres indications.

#### Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (avec un débit de filtration glomérulaire DFG < 20 ml/min), la demi-vie est passée de 30 à 98 heures. Une réduction de la dose est donc nécessaire. Le fluconazole est éliminé par hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Après une séance d'hémodialyse de 3 heures, environ 50 % du fluconazole sont éliminés du sang.

#### Pharmacocinétique chez l'enfant

Les données pharmacocinétiques ont été évaluées chez 113 enfants ayant participé à 5 études ; 2 études à doses uniques, 2 études à doses répétées et 1 étude chez des prématurés. Les données d'une étude n'étaient

pas interprétables en raison de modifications de la formulation au cours de l'étude. Des données supplémentaires étaient disponibles, provenant d'une étude en usage compassionnel.

Après l'administration de 2-8 mg/kg de fluconazole à des enfants âgés de 9 mois à 15 ans, une ASC d'environ 38 µg.h/ml a été trouvée par unités de dose de 1 mg/kg. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du fluconazole a été comprise entre 15 et 18 heures et le volume de distribution a été d'environ 880 ml/kg après l'administration de doses répétées. Une demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole plus élevée, d'environ 24 heures, a été retrouvée après l'administration d'une dose unique. Cela est comparable à la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg IV à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge a été d'environ 950 ml/kg.

L'expérience du fluconazole chez le nouveau-né se limite à des études pharmacocinétiques chez des prématurés. L'âge moyen au moment de l'administration de la première dose était de 24 heures (extrêmes 9-36 heures) et le poids de naissance moyen était de 0,9 kg (extrêmes 0,75-1,10 kg) pour 12 prématurés d'âge gestationnel moyen d'environ 28 semaines. Sept patients ont terminé l'étude ; 5 perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole au maximum ont été administrées toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (heures) a été de 74 (extrêmes 44-185) au jour 1 et elle a diminué, avec le temps, à 53 (extrêmes 30-131) au jour 7 et à 47 (extrêmes 27-68) au jour 13. L'aire sous la courbe (µg.h/ml) a été de 271 (extrêmes 173-385) au jour 1 et elle a augmenté à 490 (extrêmes 292-734) au jour 7 et diminué à 360 (extrêmes 167-566) au jour 13. Le volume de distribution (ml/kg) a été de 1183 (extrêmes 1070-1470) au jour 1 et il a augmenté, avec le temps, à 1184 (extrêmes 510-2130) au jour 7 et à 1328 (extrêmes 1040-1680) au jour 13.

#### Pharmacocinétique chez le sujet âgé

Une étude pharmacocinétique a été conduite chez 22 sujets, âgés de 65 ans et plus, traités par une dose orale unique de 50 mg de fluconazole. Dix de ces patients recevaient simultanément des diurétiques. La  $C_{max}$  a été de 1,54 µg/ml et elle a été atteinte 1,3 heure après la prise. L'ASC moyenne a été de  $76,4 \pm 20,3$  µg.h/ml et la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 46,2 heures. Ces valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs correspondantes rapportées chez des volontaires sains jeunes de sexe masculin. La coadministration de diurétiques n'a modifié de manière significative ni l'ASC ni la  $C_{max}$ . De plus, les valeurs de la clairance de la créatinine (74 ml/min), du pourcentage de médicament retrouvé dans l'urine sous forme inchangée (0-24 h, 22 %) et de la clairance rénale du fluconazole (0,124 ml/min/kg) ont généralement été plus faibles chez les sujets âgés que chez les volontaires plus jeunes. L'altération de l'élimination du fluconazole chez les sujets âgés semble donc être liée à la réduction de la fonction rénale caractéristique de ce groupe.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des effets n'ont été observés dans des études non-cliniques qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

#### Cancérogenèse

Le fluconazole n'a pas montré de potentiel cancérogène chez des souris et des rats traités par voie orale pendant 24 mois à des doses de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/jour (environ 2-7 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités par 5 et 10 mg/kg/jour ont présenté une augmentation de l'incidence en adénomes hépatocellulaires.

#### Toxicité sur la reproduction

Le fluconazole n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles traités par voie orale à des doses quotidiennes de 5, 10 ou 20 mg/kg ou à des doses parentérales de 5, 25 ou 75 mg/kg. Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à 5 ou 10 mg/kg ; des augmentations des anomalies anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassinet rénal) et des retards d'ossification ont été observés aux doses de 25 et 50 mg/kg et plus. Aux doses comprises entre 80 mg/kg et 320 mg/kg, il y a eu une augmentation de la mortalité embryonnaire chez les rats et des anomalies fœtales à type de côtes déformées, fente palatine et ossification crânio-faciale anormale.

Le début de la parturition a été légèrement retardé à 20 mg/kg par voie orale et une dystocie ainsi qu'un prolongement de la parturition ont été observés chez quelques mères à 20 mg/kg et 40 mg/kg par voie intraveineuse. Les troubles de la parturition se sont traduits par une légère augmentation du nombre de petits mort-nés et une diminution de la survie des nouveau-nés à ces doses. Ces effets sur la parturition sont cohérents avec la propriété, spécifique de l'espèce, de diminuer le taux d'œstrogènes en cas de fortes doses de fluconazole. Ces effets hormonaux n'ont pas été observés chez les femmes traitées par le fluconazole (voir rubrique 5.1).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule :

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Laurilsulfate de sodium

#### Composition de l'enveloppe de la gélule :

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Bleu patenté V (E131)

#### Encre d'impression :

Gomme laque (vernis), oxyde de fer noir, alcool N-butylique, alcool anhydre, eau purifiée, propylène glycol, alcool méthylique industriel, alcool isopropylique, solution forte d'ammoniaque, hydroxyde de potassium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Gélules à 150 mg : plaquettes thermoformées en PVC transparent ou plaquettes thermoformées en PVC/PVDC blanc opaque avec feuille de protection en aluminium.

Chaque plaque contient 1 gélule.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir l'Annexe I – A compléter au niveau national]

**8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {nom de l'Etat membre/de l'Agence} [A compléter au niveau national]

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 50 mg gélules  
Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 100 mg gélules  
Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 150 mg gélules  
Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 200 mg gélules  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 50 mg de fluconazole  
Excipients: chaque gélule contient aussi 49,70 mg de lactose monohydraté

Chaque gélule contient 100 mg de fluconazole  
Excipients: chaque gélule contient aussi 99,41 mg de lactose monohydraté

Chaque gélule contient 150 mg de fluconazole  
Excipients: chaque gélule contient aussi 149,12 mg de lactose monohydraté

Chaque gélule contient 200 mg de fluconazole  
Excipients: chaque gélule contient aussi 198,82 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule en gélatine de 50 mg avec un corps blanc et une tête bleue turquoise imprimée avec "Pfizer" et le code "FLU-50" à l'encre noire. La taille de la gélule est no. 4.

Gélule en gélatine de 100 mg avec un corps blanc et une tête bleue imprimée avec "Pfizer" et le code "FLU-100" à l'encre noire. La taille de la gélule est no. 2.

Gélule en gélatine de 150 mg avec un corps et une tête bleu turquoise imprimée avec "Pfizer" et le code "FLU-150" à l'encre noire. La taille de la gélule est no. 1.

Gélule en gélatine de 200 mg avec un corps blanc et une tête violette imprimée avec "Pfizer" et le code "FLU-200" à l'encre noire. La taille de la gélule est no. 0.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Diflucan est indiqué dans les infections fongiques suivantes (voir rubrique 5.1).

Diflucan est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :

- La méningite à cryptocques (voir rubrique 4.4).
- La coccidioïdomycose (voir rubrique 4.4).
- Les candidoses invasives.
- Les candidoses des muqueuses, y compris les candidoses oropharyngées, œsophagiennes, la candidurie et les candidoses cutanéo-muqueuses chroniques.

- Les candidoses buccales atrophiques chroniques (douleurs résultant du port d'une prothèse dentaire) lorsque l'hygiène dentaire ou un traitement local sont insuffisants.
- Les candidoses vaginales, aiguës ou récidivantes ; lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- La balanite candidosique lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- Les dermatomycoses, y compris *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* et les infections dermiques à *Candida* lorsqu'un traitement systémique est indiqué.
- *Tinea unguinum* (onychomycose) lorsque l'utilisation d'autres agents n'est pas possible.

Diflucan est indiqué chez l'adulte dans la prophylaxie de :

- Récidive de la méningite à cryptocques chez les patients présentant un risque élevé de rechute.
- Récidive de la candidose oropharyngée ou oesophagienne chez les patients infectés par le VIH et qui présentent un risque élevé de rechute.
- Afin de réduire l'incidence des récidives de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an).
- Prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients avec une neutropénie prolongée (comme les patients atteints de tumeurs hématologiques malignes traités par chimiothérapie ou les patients recevant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1)).

Diflucan est indiqué chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents, âgés de 0 à 17 ans :

Diflucan est utilisé pour le traitement des candidoses des muqueuses (oropharyngées, œsophagiennes), des candidoses invasives, des méningites à cryptocques et pour la prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients immunodéprimés. Diflucan peut être utilisé comme traitement d'entretien pour prévenir les récidives de la méningite à cryptocques chez les enfants présentant un risque élevé de rechute (voir rubrique 4.4).

Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

La dose devra être basée sur la nature et la sévérité de l'infection fongique. Le traitement des infections nécessitant des administrations répétées doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les analyses de laboratoire indiquent que l'infection fongique active a régressé. Une période inadéquate de traitement peut entraîner la récidive de l'infection active.

Adultes

<b>Indications</b>		<b>Posologie</b>	<b>Durée du traitement</b>
<b>Cryptococcose</b>	- Traitement des méningites à cryptocques.	Dose de charge : 400 mg le premier jour Dose suivante : 200 mg à 400 mg par jour	Habituellement au moins 6 à 8 semaines. Dans les infections menaçant le pronostic vital, la dose quotidienne peut être augmentée à 800 mg.
	- Traitement d'entretien pour prévenir une rechute de méningite à cryptocques chez les patients avec un risque élevé de récidive.	200 mg par jour	Durée indéterminée à une dose quotidienne de 200 mg.
<b>Coccidioïdomycose</b>		200 mg à 400 mg	11 mois jusqu'à 24 mois ou plus, en fonction du patient. Une dose de 800 mg par jour peut être envisagée pour certaines infections et notamment en cas d'atteinte méningée.
<b>Candidose invasive</b>		Dose de charge : 800 mg le premier jour Dose suivante : 400 mg par jour	En règle générale, la durée recommandée du traitement de la candidémie est de 2 semaines après le premier résultat d'hémoculture négatif et après la résolution des signes et symptômes attribuables à la candidémie.

<b>Traitement de la candidose des muqueuses</b>	- Candidose oropharyngée	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le premier jour Dose suivante : 100 mg à 200 mg par jour	7 à 21 jours (jusqu'à la rémission de la candidose oropharyngée) Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
	- Candidose œsophagienne	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le premier jour Dose suivante : 100 mg à 200 mg par jour	14 à 30 jours (jusqu'à la rémission de la candidose œsophagienne). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
	- Candidurie	200 mg à 400 mg par jour	7 à 21 jours. Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
	- Candidose atrophique chronique	50 mg par jour	14 jours
	- Candidose cutanéo-muqueuse chronique	50 mg à 100 mg par jour	Jusqu'à 28 jours. Périodes plus longues en fonction de la sévérité de l'infection et de l'immunosuppression sous-jacente et de l'infection.
<b>Prévention de rechute d'une candidose des muqueuses chez les patients infectés par le VIH présentant un haut risque de récidive</b>	- Candidose oropharyngée	100 à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine.	Période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.
	- Candidose œsophagienne	100 mg à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine.	Période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.
<b>Candidose génitale</b>	- Candidose vaginale aiguë - Balanite candidosique	150 mg	Dose unique.
	- Traitement et prévention des candidoses vaginales récidivantes (4 épisodes par an ou plus).	150 mg tous les 3 jours à raison de 3 doses au total (J1, J4 et J7), suivis d'une dose d'entretien de 150 mg une fois par semaine	Dose d'entretien : 6 mois.

<b>Dermatomycose</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - infections à <i>Candida</i>	150 mg une fois par semaine ou 50 mg une fois par jour	2 à 4 semaines, <i>tinea pedis</i> peut nécessiter un traitement allant jusqu'à 6 semaines.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg à 400 mg une fois par semaine	1 à 3 semaines.
		50 mg une fois par jour	2 à 4 semaines.
	- <i>tinea unguium</i> (onychomycose)	150 mg une fois par semaine	Le traitement doit être poursuivi jusqu'au remplacement de l'ongle infecté (repousse d'un ongle non infecté). La repousse des ongles des doigts et des ongles des orteils nécessite normalement respectivement 3 à 6 mois et 6 à 12 mois. Les taux de croissance peuvent toutefois varier de manière importante entre individus et en fonction de l'âge. Après le succès de ce traitement de longue durée de ces infections chroniques, les ongles peuvent parfois rester déformés.
<b>Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients atteints de neutropénie prolongée</b>		200 mg à 400 mg	Le traitement doit débuter plusieurs jours avant le début de la neutropénie induite et se poursuivre 7 jours après la résolution de la neutropénie (taux de neutrophiles supérieur à 1000 cellules par mm <sup>3</sup> ).

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

La posologie doit être ajustée sur la base de la fonction rénale (voir « *Insuffisance rénale* »).

#### *Insuffisance rénale*

Lors du traitement à dose unique, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Chez les patients (y compris les enfants) présentant une altération de la fonction rénale qui recevront des doses répétées de fluconazole, une dose initiale de 50 mg à 400 mg doit être administrée, en fonction de la posologie normale recommandée dans l'indication concernée. Après cette dose de charge initiale, la dose quotidienne (selon l'indication) doit être ajustée selon le tableau suivant :

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

Les patients en dialyse régulière doivent recevoir 100% de la dose recommandée après chaque dialyse; les jours de non-dialyse, les patients doivent recevoir une dose réduite en fonction de leur clairance de la créatinine.

#### *Insuffisance hépatique*

Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées, le fluconazole doit donc être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

#### Population pédiatrique

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

Comme dans les infections similaires chez l'adulte, la durée du traitement est basée sur la réponse clinique et mycologique. Diflucan est administré en une prise unique quotidienne.

Chez les patients pédiatriques qui présentent une altération de la fonction rénale, voir la posologie à la rubrique “*Insuffisance rénale*”. La pharmacocinétique du fluconazole n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (pour les « nouveau-nés à terme » qui présentent souvent une immaturité rénale primaire, veuillez voir ci-dessous).

*Nourrissons, jeunes enfants et enfants (âgés de 28 jours à 11 ans) :*

<b>Indication</b>	<b>Posologie</b>	<b>Recommandations</b>
- Candidose des muqueuses	Dose initiale : 6 mg/kg Dose suivante : 3 mg/kg par jour	La dose initiale peut être utilisée le premier jour afin d'atteindre plus rapidement les taux à l'état d'équilibre
- Candidose invasive - Méningite à cryptococoques	Dose : 6 à 12 mg/kg par jour	En fonction de la sévérité de la maladie
- Traitement d'entretien pour prévenir les rechutes de la méningite à cryptococoques chez les enfants présentant un risque élevé de récidive	Dose : 6 mg/kg par jour	En fonction de la sévérité de la maladie
- Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients immunodéprimés	Dose : 3 à 12 mg/kg par jour	En fonction de l'importance et de la durée de la neutropénie induite (voir posologie chez l'adulte)

*Adolescents (âgés de 12 à 17 ans) :*

Le prescripteur déterminera la posologie la plus appropriée (adultes ou enfants) en fonction du poids et du développement pubère de l'adolescent. Les données cliniques indiquent que les enfants ont une clairance du fluconazole plus élevée que celle observée chez les adultes. Une dose de 100, 200 et

400 mg chez l'adulte correspond à une dose de 3, 6 et 12 mg/kg chez l'enfant pour obtenir une exposition systémique comparable.

La sécurité et l'efficacité dans l'indication candidose génitale dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Les données de sécurité actuelles disponibles pour d'autres indications pédiatriques sont décrites à la rubrique 4.8. Si le traitement est impératif pour la candidose génitale chez les adolescents (12 à 17 ans), la posologie doit être la même que celle chez les adultes.

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

Les nouveau-nés éliminent lentement le fluconazole. On dispose de peu de données pharmacocinétiques à l'appui de cette posologie chez les nouveau-nés à terme (voir rubrique 5.2).

<b>Groupe d'âge</b>	<b>Posologie</b>	<b>Recommandations</b>
Nouveau-né à terme (0 à 14 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, jeunes enfants et enfants doit être administrée toutes les 72 heures	Une posologie maximale de 12 mg/kg toutes les 72 heures ne doit pas être dépassée
Nouveau-né à terme (15 à 27 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, jeunes enfants et enfants doit être administrée toutes les 48 heures	Une posologie maximale de 12 mg/kg toutes les 48 heures ne doit pas être dépassée

#### Mode d'administration

Diflucan peut être administré soit par voie orale soit par perfusion intraveineuse, la voie d'administration dépendant de l'état clinique du patient. Lors du passage de la voie intraveineuse à la voie orale, ou *vice versa*, il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne.

Les gélules doivent être avalées entières, au cours ou en dehors des repas.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérives azolés, ou à des excipients (voir rubrique 6.1).

La coadministration avec la terfénadine est contre-indiquée chez les patients traités par Diflucan à doses répétées supérieures ou égales à 400 mg par jour sur la base des résultats d'une étude d'interaction à doses répétées. La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 tels que cisapride, astémizole, pimozide, quinidine et érythromycine est contre-indiquée chez les patients traités par le fluconazole (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Tinea capitis

Le fluconazole a été étudié pour le traitement de *tinea capitis* chez l'enfant. Il a montré ne pas être supérieur à la griséofulvine avec un taux de succès global inférieur à 20%. Par conséquent, Diflucan ne doit pas être utilisé pour traiter la teigne du cuir chevelu (*tinea capitis*).

##### Cryptococcose

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement de la cryptococcose sur d'autres sites (par exemple la cryptococcose respiratoire et cutanée) sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques.

### Mycoses endémiques profondes

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement d'autres formes de mycoses endémiques comme la paracoccidioïdomycose, la sporotrichose et l'histoplasmosse lymphocutanée sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques spécifiques.

### Système rénal

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

### Système hépatobiliaire

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Diflucan est associé à de rares cas de toxicité hépatique grave parfois mortelle, principalement chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes graves. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation avec la dose totale quotidienne, la durée du traitement, le sexe ou l'âge des patients n'a été mise en évidence. L'hépatotoxicité associée au fluconazole est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients qui présentent des anomalies des tests de la fonction hépatique pendant le traitement par fluconazole doivent être étroitement surveillés pour éviter la survenue d'une atteinte hépatique plus grave. Le patient doit être informé des symptômes suggérant des effets hépatiques graves (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et ictere). Le traitement par le fluconazole doit être immédiatement interrompu et le patient doit consulter un médecin.

### Système cardiovasculaire

Certains dérivés azolés, y compris le fluconazole, sont associés à l'allongement de l'intervalle QT sur l'electrocardiogramme. Depuis la commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été observés chez des patients traités par Diflucan. Ces cas incluent des patients gravement malades avec des facteurs de risque confondants multiples, comme une cardiopathie structurelle, des anomalies électrolytiques et des associations médicamenteuses susceptibles d'y contribuer.

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions proarhythmogènes potentielles. La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### Halofantrine

Il a été démontré que l'halofantrine allonge l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante du fluconazole et de l'halofantrine est donc déconseillée (voir rubrique 4.5).

### Réactions dermatologiques

De rares cas de réactions cutanées exfoliatives, comme le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportés pendant le traitement avec le fluconazole. Les patients atteints du SIDA sont plus à risque de développer des réactions cutanées sévères avec de nombreux médicaments. Si une éruption cutanée, que l'on considère imputable au fluconazole, apparaît chez un patient traité pour une infection fongique superficielle, le traitement devra être arrêté. Si des patients avec des infections fongiques invasives ou systémiques développent une éruption cutanée, ils devront être étroitement surveillés et le fluconazole devra être interrompu si des lésions bulleuses ou si un *érythème* multifforme apparaissent.

### Hypersensibilité

Dans de rares cas une réaction anaphylactique a été rapportée (voir rubrique 4.3).

### Cytochrome P450

Le fluconazole est un inhibiteur puissant du CYP2C9 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur du CYP2C19. Les patients traités simultanément par Diflucan et par des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite, métabolisés par les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, doivent être surveillés (voir rubrique 4.5).

### Terfénadine

La coadministration de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour avec la terfénadine doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### Excipients

Les gélules contiennent du lactose monohydraté. Les patients atteints d'anomalies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Associations contre-indiquées

Cisapride : Des événements cardiaques ont été rapportés, notamment des torsades de pointes, chez des patients ayant reçu simultanément du fluconazole et du cisapride. Une étude contrôlée a démontré que l'administration concomitante de fluconazole 200 mg une fois par jour et de cisapride 20 mg quatre fois par jour entraînait une augmentation significative des taux plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QTc. L'administration concomitante de fluconazole et de cisapride est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Terfénadine : En raison de l'apparition de dysrythmies cardiaques graves dues à un allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités à la fois par des antifongiques azolés et de la terfénadine, des études d'interaction ont été conduites. Une étude a montré que l'administration de 200 mg de fluconazole par jour n'a pas conduit à un allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude avec 400 mg et 800 mg de fluconazole par jour a montré qu'une dose quotidienne supérieure ou égale à 400 mg de fluconazole augmente de façon significative la concentration plasmatique de la terfénadine si les deux médicaments sont pris de manière concomitante. L'association de la terfénadine et du fluconazole à des doses supérieures ou égales à 400 mg est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Pour des doses de fluconazole inférieures à 400 mg par jour, le patient devra être étroitement surveillé.

Astémizole : L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole peut diminuer la clairance de l'astémizole. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole qui en résulte peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et d'astémizole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Pimozide : Bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide peut entraîner une inhibition du métabolisme du pimozide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Quinidine : Bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine peut entraîner une inhibition du métabolisme de la quinidine. L'utilisation de quinidine a été associée à un allongement du QT et, dans de rares cas, à la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de quinidine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Erythromycine : L'utilisation concomitante de fluconazole et d'érythromycine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. La coadministration de fluconazole et d'érythromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

### Associations déconseillées :

Halofantrine : Le fluconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques d'halofantrine en raison d'un effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. Cette coadministration doit être évitée (voir rubrique 4.4).

### Associations nécessitant des précautions d'emploi ou des ajustements posologiques :

#### Effet d'autres médicaments sur le fluconazole

Rifampicine : La prise concomitante de fluconazole et de rifampicine résulte en une baisse de l'ASC de 25 % et une réduction de la demi-vie de 20 % du fluconazole. Une augmentation de la posologie du fluconazole doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante avec la rifampicine.

Les études d'interaction ont montré que lorsque le fluconazole est administré par voie orale avec de la nourriture, de la cimétidine, des antiacides ou à la suite de l'irradiation corporelle totale pour greffe de moelle osseuse, aucune altération cliniquement significative de l'absorption du fluconazole n'a été observée.

#### Effet du fluconazole sur d'autres médicaments

Le fluconazole est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme 2C9 du CYP450 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19. Outre les interactions observées/documentées citées ci-dessous, il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C9 ou le CYP3A4 en cas d'administration concomitante avec le fluconazole. Par conséquent, ces associations doivent être administrées avec prudence et le patient doit être étroitement surveillé. L'effet inhibiteur du fluconazole sur les enzymes peut persister 4 à 5 jours après la fin du traitement par le fluconazole, en raison de la longue demi-vie ( $t_{1/2}$ ) du fluconazole (voir rubrique 4.3).

Alfentanil : Durant un traitement concomitant de fluconazole (400 mg) et d'alfentanil en administration intraveineuse (20 µg/kg) chez des volontaires sains, l'ASC<sub>10</sub> de l'alfentanil est multipliée par 2, probablement par inhibition du CYP3A4. Un ajustement de la posologie de l'alfentanil peut être nécessaire.

Amitriptyline, nortriptyline : Le fluconazole majore l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. La 5-nortriptyline et/ou la S-amitriptyline peuvent être mesurées lors de l'instauration des traitements et après une semaine de traitement concomitant. Il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie d'amitriptyline/nortriptyline.

Amphotéricine B : L'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B chez des souris infectées normales et immunodéprimées a montré les résultats suivants : un léger effet antifongique additif dans les infections systémiques à *C. albicans*, l'absence d'interaction dans les infections intracrâniennes à *Cryptococcus neoformans* et un antagonisme des deux médicaments dans les infections systémiques à *A. fumigatus*. La signification clinique des résultats obtenus dans ces études n'est pas connue.

Anticoagulants : Depuis la commercialisation, comme avec d'autres antifongiques azolés, des événements hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna) associés à des augmentations du taux de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la warfarine. Durant un traitement concomitant par le fluconazole et la warfarine, le taux de prothrombine a été prolongé jusqu'à 2 fois, ce qui est probablement dû à une inhibition du métabolisme de la warfarine par le CYP2C9. Le taux de prothrombine doit être étroitement surveillé chez les patients recevant des anticoagulants de type coumarinique de façon concomitante au fluconazole. Un ajustement de la posologie de la warfarine peut être nécessaire.

Benzodiazépines (à courte durée d'action). i.e. midazolam, triazolam : Après l'administration orale de midazolam, le fluconazole a entraîné des augmentations substantielles des concentrations de midazolam et des effets psychomoteurs. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole et de 7,5 mg de midazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du midazolam de respectivement 3,7 fois et 2,2 fois. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole par jour et de 0,25 mg de triazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du triazolam de respectivement 4,4 fois et 2,3 fois. Des effets renforcés et prolongés du triazolam ont été observés à l'association du traitement avec le fluconazole. Si le traitement concomitant par une benzodiazépine est nécessaire chez les patients traités par le fluconazole, il est nécessaire d'envisager une baisse de la dose de benzodiazépine et une surveillance étroite du patient.

Carbamazépine : Le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine et une augmentation de 30 % de la carbamazépine sérique a été observée. Il existe un risque de toxicité de la carbamazépine. Un ajustement de la posologie de la carbamazépine peut être nécessaire en fonction des mesures de sa concentration/de son effet.

Antagonistes des canaux calciques : Certains inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux antagonistes des canaux calciques. Une surveillance fréquente des événements indésirables est recommandée.

Célécoxib : Lors d'un traitement concomitant de fluconazole (200 mg par jour) et de célecoxib (200 mg), la  $C_{max}$  et l'ASC du célecoxib ont augmenté de respectivement 68 % et 134 %. Une réduction de 50 % de la posologie du célecoxib peut être nécessaire chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole.

Cyclophosphamide : Le traitement associant le cyclophosphamide et le fluconazole entraîne une augmentation des taux sériques de bilirubine et de créatinine. Cette association peut être utilisée en tenant compte du risque d'augmentation de la bilirubinémie et de la créatininémie.

Fentanyl : Un cas mortel d'intoxication au fentanyl due à une interaction possible entre le fentanyl et le fluconazole a été rapporté. Par ailleurs, il a été montré chez des volontaires sains, que le fluconazole retardait de manière significative l'élimination du fentanyl. L'augmentation des concentrations de fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire. Les patients doivent être étroitement surveillés pour le risque potentiel de dépression respiratoire. Un ajustement posologique du fentanyl peut être nécessaire.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté en cas de prise concomitante de fluconazole et d'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, les symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et les concentrations de créatinine kinase doivent être surveillés. Le traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu si les concentrations de créatinine kinase augmentent significativement ou en cas de diagnostic ou de suspicion de myopathie/rhabdomyolyse.

Immunosuppresseurs (tels que ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus):

Ciclosporine : Le fluconazole augmente de manière significative la concentration et l'ASC de la ciclosporine. Un traitement concomitant de 200 mg par jour de fluconazole et de ciclosporine (2,7 mg / kg / jour) entraîne une augmentation de 1,8 fois l'ASC de la ciclosporine. Cette association peut être utilisée en diminuant la posologie de ciclosporine en fonction de la concentration en ciclosporine.

Évérolimus : Bien que non étudié *in vivo* ou *in vitro*, le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de l'évérolimus par inhibition du CYP3A4.

Sirolimus : Le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques de sirolimus, vraisemblablement par inhibition du métabolisme du sirolimus par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine P.

Cette association peut être utilisée avec un ajustement de la posologie du sirolimus en fonction de son effet et de sa concentration.

Tacrolimus : Le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale par inhibition du métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 dans les intestins. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse. L'augmentation des taux de tacrolimus a été associée à une néphrotoxicité. La posologie du tacrolimus administré par voie orale doit être diminuée en fonction de la concentration de tacrolimus.

Losartan : Le fluconazole inhibe la conversion du losartan en son métabolite actif (E-31 74), responsable en grande partie de l'inhibition du récepteur de l'angiotensine II qui a lieu au cours d'un traitement par le losartan. Un contrôle continu de la tension artérielle chez les patients recevant cette association doit être effectué.

Méthadone : Le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de méthadone. Un ajustement de la posologie de méthadone peut être nécessaire.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : La  $C_{max}$  et l'ASC du flurbiprofène ont augmenté de 23 % et 81 % respectivement lors d'une coadministration avec le fluconazole *versus* une administration de flurbiprofène seul. De même, la  $C_{max}$  et l'ASC de l'isomère pharmacologiquement actif [S-(+)-ibuprofène] ont augmenté de respectivement 15 % et 82 % lors d'une coadministration de fluconazole et d'ibuprofène racémique (400 mg) *versus* une administration de l'ibuprofène racémique seul.

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux autres AINS qui sont métabolisés par le CYP2C9 (ex. naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Une surveillance fréquente des événements indésirables et de la toxicité liés aux AINS est recommandée. Un ajustement de la posologie des AINS peut être nécessaire.

Phénytoïne : Le fluconazole inhibe le métabolisme hépatique de la phénytoïne. L'administration concomitante et répétée de 200 mg de fluconazole et de 250 mg de phénytoïne par voie intraveineuse a conduit à une augmentation de l'ASC<sub>24</sub> de la phénytoïne de 75% et de la  $C_{min}$  de 128%. En cas de coadministration, les concentrations sériques de phénytoïne doivent être surveillées afin d'éviter une toxicité de la phénytoïne.

Prednisone : Un transplanté hépatique recevant de la prednisone a développé une maladie d'Addison suite à l'arrêt d'un traitement de 3 mois par fluconazole. L'arrêt du fluconazole a probablement entraîné une augmentation de l'activité du CYP3A4, ayant pour conséquence une augmentation du métabolisme de la prednisone. Les patients recevant un traitement prolongé associant le fluconazole à la prednisone doivent être étroitement surveillés avec recherche des signes d'insuffisance surrénale à l'arrêt du fluconazole.

Rifabutine : Le fluconazole augmente les concentrations sériques de rifabutine, entraînant une augmentation de l'ASC de la rifabutine pouvant atteindre 80 %. Des cas d'uvéites ont été observés chez des patients traités par cette association. Chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la rifabutine, les symptômes de la toxicité de la rifabutine doivent faire l'objet d'une surveillance.

Saquinavir : Le fluconazole augmente l'ASC et la  $C_{max}$  du saquinavir d'environ 50 % et de 55 % respectivement, suite à l'inhibition du métabolisme hépatique du saquinavir par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine- P. L'interaction avec le saquinavir / ritonavir n'a pas été étudiée et pourrait être plus marquée. Un ajustement de la posologie du saquinavir peut être nécessaire.

Sulfamides hypoglycémiants : Le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfamides hypoglycémiants oraux administrés de façon concomitante (ex., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Une surveillance étroite de la glycémie et une réduction

appropriée de la posologie des sulfamides hypoglycémiants sont recommandées en cas de traitement concomitant.

Théophylline : Dans une étude d'interaction contrôlée versus placebo, l'administration de fluconazole à 200 mg pendant 14 jours a entraîné une baisse de 18 % de la clairance plasmatique moyenne de la théophylline. Les patients recevant de fortes doses de théophylline, ou présentant par ailleurs un risque accru de toxicité à la théophylline, doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité de la théophylline pendant le traitement par le fluconazole. Le traitement doit être modifié en cas de survenue de signes de toxicité.

Vinca-alcaloïdes : Bien qu'aucune étude n'ait été conduite, le fluconazole peut augmenter les taux plasmatiques des vinca-alcaloïdes (ex. vincristine et vinblastine) et entraîner une neurotoxicité, qui est peut être due à un effet inhibiteur sur le CYP3A4.

Vitamine A : D'après une observation chez un patient recevant de façon concomitante de l'acide all-trans-réthinoïque (forme acide de la vitamine A) et du fluconazole, des effets indésirables neurologiques sont apparus sous forme d'une pseudotumeur cérébrale, qui a disparu à l'arrêt du traitement par le fluconazole. Cette association peut être utilisée mais un risque de survenue d'effets indésirables neurologiques doit être pris en compte.

Voriconazole : (Inhibiteurs de CYP2C9 et CYP3A4) : L'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures le 1<sup>er</sup> jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1<sup>er</sup> jour, puis 200 mg toutes les 24 h pendant 4 jours) à 8 sujets mâles sains a conduit à une augmentation de la  $C_{max}$  et  $ASC_t$  du voriconazole en moyenne de respectivement 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) et 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). La réduction de la dose et / ou de la fréquence de voriconazole et de fluconazole qui aurait éliminé cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des événements indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé de manière séquentielle après le fluconazole.

Zidovudine : Le fluconazole augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la zidovudine de 84 % et 74 % respectivement en raison d'une diminution d'environ 45 % de la clairance de la zidovudine orale. La demi-vie de la zidovudine a de même été prolongée d'environ 128 % après administration concomitante de fluconazole. Les patients recevant cette association doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'effets indésirables liés à la zidovudine. Une réduction de la posologie de zidovudine peut être nécessaire.

Azithromycine : Une étude croisée randomisée, ouverte, en cross-over à trois séquences, conduite chez 18 sujets sains, a évalué l'effet d'une dose orale unique de 1 200 mg d'azithromycine sur la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 800 mg de fluconazole 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.

Contraceptifs oraux : Deux études pharmacocinétiques ont été menées avec des contraceptifs oraux combinés et des doses répétées de fluconazole. Aucun effet particulier sur les taux hormonaux n'a été constaté avec l'administration de 50 mg de fluconazole. Cependant la prise journalière de 200 mg de fluconazole a entraîné une hausse de l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 40 % et 24 % respectivement. Par conséquent, il est peu probable que des doses multiples de fluconazole à ces posologies aient une influence sur l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Des données sur quelques centaines de femmes enceintes traitées par des doses standard (<200 mg/jour) de fluconazole, administré en une seule prise ou en prises répétées pendant le premier trimestre, n'ont pas montré d'effets indésirables sur le fœtus.

De multiples anomalies congénitales ont été rapportées (incluant bradycéphalie, dysplasie auriculaire, fontanelles antérieures géantes, fémurs arqués et synostoses radio-humérales) chez les enfants dont les

mères ont été traitées contre la coccidioïdomycose pendant une durée égale ou supérieure à trois mois à de fortes doses (400-800 mg par jour) de fluconazole. Le lien entre le fluconazole et ces effets n'est pas clair.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le traitement court par des doses standard de fluconazole ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Le fluconazole en traitement prolongé et/ou à fortes doses ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'infections potentiellement fatales.

#### Allaitement

Le fluconazole est excrété dans le lait à des concentrations inférieures à celles du plasma. L'allaitement peut être maintenu après l'administration d'une dose unique standard inférieure ou égale à 200 mg de fluconazole. L'allaitement est déconseillé après administration répétée ou de fortes doses de fluconazole.

#### Fertilité

Le fluconazole n'affecte pas la fertilité chez les rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de Diflucan sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent être prévenus du risque de survenue de crises d'épilepsie ou de vertiges (voir rubrique 4.8) pendant le traitement par Diflucan et il doit leur être recommandé de ne pas conduire ou d'utiliser des machines si ces symptômes apparaissent.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>1/10) sont les céphalées, douleurs abdominales, diarrhées, nausées vomissements, augmentation de lalanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine et éruption cutanée.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par Diflucan avec les fréquences suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1,000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  à  $< 1/1,000$ ), très rare ( $< 1/10,000$ ), inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Anémie	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie
<b>Affections du système immunitaire</b>			Anaphylaxie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Diminution de l'appétit.	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie.
<b>Affections psychiatriques</b>		Somnolence, insomnie	
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Crises d'épilepsie, paresthésie, étourdissements, altération du goût	Tremblements

<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Vertiges	
<b>Affections cardiaques</b>			Torsade de pointes (voir rubrique 4.4), Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées	Constipation dyspepsie, flatulences, bouche sèche	
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Augmentation de l'alanine aminotransférase (voir rubrique 4.4), Augmentation de l'aspartate aminotransférase (voir rubrique 4.4), Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (voir rubrique 4.4)	Cholestase (voir rubrique 4.4), ictere (voir rubrique 4.4), Augmentation de la bilirubine (voir rubrique 4.4)	Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), nécrose hépatocellulaire (voir rubrique 4.4), hépatite (voir rubrique 4.4), lésion hépatocellulaire (voir rubrique 4.4)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Eruption cutanée (voir rubrique 4.4)	Eruption médicamenteuse (voir rubrique 4.4), urticaire (voir rubrique 4.4), prurit, hypersudation	Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (voir rubrique 4.4), syndrome de Stevens-Johnson (voir rubrique 4.4), pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4), dermatite exfoliative, angioedème, œdème de la face, alopecie
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Myalgie	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fatigue, malaise, asthénie, fièvre	

#### Population pédiatrique

La nature et l'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques observés pendant les essais cliniques pédiatriques, excluant l'indication dans la candidose génitale, sont comparables à celles observées chez l'adulte.

#### 4.9 Surdosage

Des cas de surdosage avec Diflucan ont été rapportés et associés à des hallucinations et à un comportement paranoïaque.

En cas de surdosage, une prise en charge (avec traitement symptomatique et lavage gastrique si nécessaire) peut être adéquate.

Le fluconazole est largement éliminé dans les urines; une diurèse forcée augmenterait probablement le taux d'élimination. Une séance de trois heures d'hémodialyse diminue les taux plasmatiques d'environ 50%.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

#### Classification ATC

Classe pharmacothérapeutique: Antimycosiques à usage systémique, dérivé triazolé, code ATC: J02AC01.

#### Mode d'action

Le fluconazole est un agent antifongique triazolé. Son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation en 14 alpha du lanostérol médiée par le cytochrome P 450, une étape essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de stérols méthylés en 14-alpha est corrélée avec la perte subséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et pourrait être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Il a été montré que le fluconazole est plus sélectif vis-à-vis des enzymes à cytochrome P 450 fongiques que de divers systèmes enzymatiques à cytochrome P 450 chez les mammifères.

Le fluconazole, administré à la posologie de 50 mg par jour pendant 28 jours, n'a montré aucun effet sur les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes ou les concentrations de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le fluconazole à la posologie de 200 mg à 400 mg par jour n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse induite par l'ACTH chez des volontaires sains de sexe masculin. Les études d'interaction avec l'antipyrine montrent que des doses uniques ou répétées de fluconazole 50 mg n'influencent pas le métabolisme de l'antipyrine.

#### Sensibilité *in vitro*

*In vitro*, le fluconazole montre une activité antifongique vis-à-vis de la plupart des espèces les plus fréquentes de *Candida* (dont *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* présente un large spectre de sensibilité tandis que *C. krusei* est résistant au fluconazole.

Le fluconazole exerce également une activité *in vitro* vis-à-vis de *Cryptococcus neoformans* et de *Cryptococcus gattii* ainsi que vis-à-vis des moisissures endémiques *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* et *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Relation Pharmacocinétique/Pharmacodynamie (PK/PD)

Dans les études chez l'animal, une corrélation a été observée entre les valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et l'efficacité sur des mycoses expérimentales dues à *Candida* spp. Dans les études chez l'homme, une relation quasi linéaire 1/1 a été observée entre l'ASC et la dose de fluconazole. Il existe également une relation directe bien qu'imparfaite entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique favorable dans la candidose buccale et, dans une moindre mesure, dans la candidémie. Ce type de succès clinique est moins probable pour des infections dues à des souches présentant une CMI plus élevée au fluconazole.

#### Mécanisme(s) de résistance

Les espèces de *Candida* ont développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux antifongiques azolés. Les souches qui ont développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance présentent des CMI élevées au fluconazole, ce qui a une influence négative sur l'efficacité *in vivo* et chez l'homme.

Des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, souvent intrinsèquement résistantes au fluconazole (ex. *Candida krusei*), ont été rapportés. Ces cas peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif.

#### Concentrations critiques (selon l'EUCAST)

Sur la base des analyses des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), de la sensibilité *in vitro* et de la réponse clinique, l'EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial

susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) a établi des concentrations critiques de fluconazole pour les espèces de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007-version 2). Ces concentrations critiques ont été réparties en concentrations critiques non liées à une espèce, qui ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et qui sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques, et en concentrations critiques liées à une espèce pour les espèces les plus fréquemment associées aux infections humaines. Ces concentrations critiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Antifongique	Concentrations critiques liées à une espèce ( $S \leq R$ )					Concentrations critiques non liées à une espèce <sup>A</sup> ( $S \leq R$ )
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = sensible, R = résistant

A. = Les concentrations critiques non liées à une espèce ont été principalement déterminées sur la base des données PK/PD et elles sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques. Elles sont destinées à être utilisées uniquement pour les organismes qui n'ont pas de concentration critique spécifique.

-- = Tests de sensibilité non recommandés car l'espèce n'est pas une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

IE = Preuves insuffisantes que l'espèce en question est une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les formes orales et intraveineuses du fluconazole sont équivalentes du point de vue pharmacocinétique.

### Absorption

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et les taux plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) représentent plus de 90 % des taux atteints après l'administration intraveineuse. L'absorption orale n'est pas affectée par la prise alimentaire simultanée. Les concentrations plasmatiques maximales à jeun sont atteintes 30 minutes à 1 heure et demie après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Quatre-vingt-dix pour cent des taux à l'état d'équilibre sont atteints 4-5 jours après l'administration de doses quotidiennes uniques répétées. L'administration d'une dose de charge (au jour 1) égale au double de la dose habituelle permet aux taux plasmatiques d'approcher de 90 % des taux à l'état d'équilibre au jour 2.

### Distribution

Le volume de distribution apparent est proche du volume d'eau corporelle totale. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12 %).

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés. Les taux de fluconazole dans la salive et dans l'expectoration sont comparables aux taux plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les taux de fluconazole dans le LCR représentent environ 80 % des taux plasmatiques correspondants.

Des concentrations élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, l'épiderme et le derme et les glandes sudoripares eccrines. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. A la dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours a été de 73 µg/g et, 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g. A la dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée au jour 7 était de 23,4 µg/g et 7 jours après la seconde dose, elle était encore de 7,1 µg/g.

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois de traitement par 150 mg une fois par semaine a été de 4,05 µg/g dans les ongles sains et de 1,8 µg/g dans les ongles malades ; et le fluconazole était toujours mesurable dans les ongles 6 mois après la fin du traitement.

#### Biotransformation

Le fluconazole n'est que faiblement métabolisé. Seuls 11 % d'une dose radioactive sont éliminés dans l'urine sous forme de métabolites. Le fluconazole est un inhibiteur sélectif des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19.

#### Elimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. La principale voie d'élimination est rénale, environ 80 % de la dose administrée étant éliminés dans l'urine sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Aucun métabolite circulant n'a été mis en évidence.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet l'administration de doses uniques pour le traitement de la candidose vaginale, de doses uniques quotidiennes et de doses uniques hebdomadaires dans les autres indications.

#### Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (avec un débit de filtration glomérulaire DFG < 20 ml/min), la demi-vie est passée de 30 à 98 heures. Une réduction de la dose est donc nécessaire. Le fluconazole est éliminé par hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Après une séance d'hémodialyse de 3 heures, environ 50 % du fluconazole sont éliminés du sang.

#### Pharmacocinétique chez l'enfant

Les données pharmacocinétiques ont été évaluées chez 113 enfants ayant participé à 5 études ; 2 études à doses uniques, 2 études à doses répétées et 1 étude chez des prématurés. Les données d'une étude n'étaient pas interprétables en raison de modifications de la formulation au cours de l'étude. Des données supplémentaires étaient disponibles, provenant d'une étude en usage compassionnel.

Après l'administration de 2-8 mg/kg de fluconazole à des enfants âgés de 9 mois à 15 ans, une ASC d'environ 38 µg.h/ml a été trouvée par unités de dose de 1 mg/kg. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du fluconazole a été comprise entre 15 et 18 heures et le volume de distribution a été d'environ 880 ml/kg après l'administration de doses répétées. Une demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole plus élevée, d'environ 24 heures, a été retrouvée après l'administration d'une dose unique. Cela est comparable à la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg IV à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge a été d'environ 950 ml/kg.

L'expérience du fluconazole chez le nouveau-né se limite à des études pharmacocinétiques chez des prématurés. L'âge moyen au moment de l'administration de la première dose était de 24 heures (extrêmes 9-36 heures) et le poids de naissance moyen était de 0,9 kg (extrêmes 0,75-1,10 kg) pour 12 prématurés d'âge gestationnel moyen d'environ 28 semaines. Sept patients ont terminé l'étude ; 5 perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole au maximum ont été administrées toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (heures) a été de 74 (extrêmes 44-185) au jour 1 et elle a diminué, avec le temps, à 53 (extrêmes 30-131) au jour 7 et à 47 (extrêmes 27-68) au jour 13. L'aire sous la courbe (µg.h/ml) a été de 271 (extrêmes 173-385) au jour 1 et elle a augmenté à 490 (extrêmes 292-734) au jour 7 et diminué à 360 (extrêmes 167-566) au jour 13. Le volume de distribution (ml/kg) a été de 1183 (extrêmes 1070-1470) au jour 1 et il a augmenté, avec le temps, à 1184 (extrêmes 510-2130) au jour 7 et à 1328 (extrêmes 1040-1680) au jour 13.

#### Pharmacocinétique chez le sujet âgé

Une étude pharmacocinétique a été conduite chez 22 sujets, âgés de 65 ans et plus, traités par une dose orale unique de 50 mg de fluconazole. Dix de ces patients recevaient simultanément des diurétiques. La  $C_{max}$  a été de 1,54 µg/ml et elle a été atteinte 1,3 heure après la prise. L'ASC moyenne a été de  $76,4 \pm 20,3$  µg.h/ml et la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 46,2 heures. Ces valeurs des

paramètres pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs correspondantes rapportées chez des volontaires sains jeunes de sexe masculin. La coadministration de diurétiques n'a modifié de manière significative ni l'ASC ni la  $C_{max}$ . De plus, les valeurs de la clairance de la créatinine (74 ml/min), du pourcentage de médicament retrouvé dans l'urine sous forme inchangée (0-24 h, 22 %) et de la clairance rénale du fluconazole (0,124 ml/min/kg) ont généralement été plus faibles chez les sujets âgés que chez les volontaires plus jeunes. L'altération de l'élimination du fluconazole chez les sujets âgés semble donc être liée à la réduction de la fonction rénale caractéristique de ce groupe.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des effets n'ont été observés dans des études non-cliniques qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

#### Cancérogenèse

Le fluconazole n'a pas montré de potentiel cancérogène chez des souris et des rats traités par voie orale pendant 24 mois à des doses de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/jour (environ 2-7 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités par 5 et 10 mg/kg/jour ont présenté une augmentation de l'incidence en adénomes hépatocellulaires.

#### Toxicité sur la reproduction

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

Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à 5 ou 10 mg/kg ; des augmentations des anomalies anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassinet rénal) et des retards d'ossification ont été observés aux doses de 25 et 50 mg/kg et plus. Aux doses comprises entre 80 mg/kg et 320 mg/kg, il y a eu une augmentation de la mortalité embryonnaire chez les rats et des anomalies fœtales à type de côtes déformées, fente palatine et ossification crânio-faciale anormale.

Le début de la parturition a été légèrement retardé à 20 mg/kg par voie orale et une dystocie ainsi qu'un prolongement de la parturition ont été observés chez quelques mères à 20 mg/kg et 40 mg/kg par voie intraveineuse. Les troubles de la parturition se sont traduits par une légère augmentation du nombre de petits mort-nés et une diminution de la survie des nouveau-nés à ces doses. Ces effets sur la parturition sont cohérents avec la propriété, spécifique de l'espèce, de diminuer le taux d'œstrogènes en cas de fortes doses de fluconazole. Ces effets hormonaux n'ont pas été observés chez les femmes traitées par le fluconazole (voir rubrique 5.1).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule:

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Laurilsulfate de sodium

#### Composition de l'enveloppe de la gélule:

Gélules de 50 mg

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Bleu patenté V (E131)

Gélules de 100 mg

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Erythrosine (E127)

Bleu patenté V (E131)

Gélules de 150 mg

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Bleu patenté V (E131)

Gélules de 200 mg

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Erythrosine (E127)

Carmin d'indigo (E132)

**Encre d'impression:**

Gomme laque ( vernis), oxyde de fer noir, alcool N-butylique, alcool anhydre, eau purifiée, propylène glycol, alcool méthylique industriel, alcool isopropylique, solution forte d'ammoniaque, hydroxyde de potassium

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3 Durée de conservation**

5 ans.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Gélules à 50 mg et 150 mg : Plaquettes thermoformées en PVC transparent ou plaquettes thermoformées en PVC/PVDC blanc opaque avec feuille de protection en aluminium.

Gélules à 100 mg et 200 mg : Plaquettes thermoformées en PVC transparent ou plaquettes thermoformées en PVC blanc opaque avec feuille de protection en aluminium.

Chaque plaquette contient 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 ou 500 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

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

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {nom de l'Etat membre/de l'Agence} [A compléter au niveau national].

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 5 mg/ml solution buvable  
[voir annexe I – A compléter au niveau national]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution buvable contient 5 mg de fluconazole.

Excipient: chaque 1 ml contient aussi 0,1334 g de saccharose et 0,9635 g de glycérol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution limpide, incolore à légèrement jaune, avec une viscosité supérieure à celle de l'eau.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Diflucan est indiqué dans les infections fongiques suivantes (voir rubrique 5.1).

Diflucan est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :

- La méningite à cryptococoques (voir rubrique 4.4).
- La coccidioidomycose (voir rubrique 4.4).
- Les candidoses invasives.
- Les candidoses des muqueuses, y compris les candidoses oropharyngées, œsophagiennes, la candidurie et les candidoses cutanéo-muqueuses chroniques.
- Les candidoses buccales atrophiques chroniques (douleurs résultant du port d'une prothèse dentaire) lorsque l'hygiène dentaire ou un traitement local sont insuffisants.
- Les candidoses vaginales, aiguës ou récidivantes ; lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- La balanite candidosique lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- Les dermatomycoses, y compris *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* et les infections dermiques à *Candida* lorsqu'un traitement systémique est indiqué.
- *Tinea unguinum* (onychomycose) lorsque l'utilisation d'autres agents n'est pas possible.

Diflucan est indiqué chez l'adulte dans la prophylaxie de :

- Récidive de la méningite à cryptococoques chez les patients présentant un risque élevé de rechute.
- Récidive de la candidose oropharyngée ou œsophagienne chez les patients infectés par le VIH et qui présentent un risque élevé de rechute.
- Afin de réduire l'incidence des récidives de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an).
- Prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients avec une neutropénie prolongée (comme les patients atteints de tumeurs hématologiques malignes traités par chimiothérapie ou les patients recevant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1)).

Diflucan est indiqué chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents, âgés de 0 à 17 ans :

Diflucan est utilisé pour le traitement des candidoses des muqueuses (oropharyngées, œsophagiennes), des candidoses invasives, des méningites à cryptococoques et pour la prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients immunodéprimés. Diflucan peut être utilisé comme traitement d'entretien pour prévenir les récidives de la méningite à cryptococoques chez les enfants présentant un risque élevé de rechute (voir rubrique 4.4).

Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La dose devra être basée sur la nature et la sévérité de l'infection fongique. Le traitement des infections nécessitant des administrations répétées doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les analyses de laboratoire indiquent que l'infection fongique active a régressé. Une période inadéquate de traitement peut entraîner la récidive de l'infection active.

##### Adultes

<b>Indications</b>		<b>Posologie</b>	<b>Durée du traitement</b>
<b>Cryptococcose</b>	- Traitement des méningites à cryptococoques.	Dose de charge : 400 mg le premier jour Dose suivante : 200 mg à 400 mg par jour	Habituellement d'au moins 6 à 8 semaines. Dans les infections menaçant le pronostic vital, la dose quotidienne peut être augmentée à 800 mg.
	- Traitement d'entretien pour prévenir une rechute de méningite à cryptococoques chez les patients avec un risque élevé de récidive.	200 mg par jour	Durée indéterminée à une dose quotidienne de 200 mg.
<b>Coccidioïdomycose</b>		200 mg à 400 mg	11 mois jusqu'à 24 mois ou plus, en fonction du patient. Une dose de 800 mg par jour peut être envisagée pour certaines infections et notamment en cas d'atteinte méningée.

<b>Candidose invasive</b>		Dose de charge : 800 mg le premier jour Dose suivante: 400 mg par jour	En règle générale, la durée recommandée du traitement de la candidémie est de 2 semaines après le premier résultat d'hémoculture négatif et après la résolution des signes et symptômes attribuables à la candidémie.
<b>Traitement de la candidose des muqueuses</b>	- Candidose oropharyngée	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le premier jour Dose suivante: 100 mg à 200 mg par jour	7 à 21 jours (jusqu'à la rémission de la candidose oropharyngée). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
	- Candidose œsophagienne	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le premier jour Dose suivante: 100 mg à 200 mg par jour	14 à 30 jours (jusqu'à la rémission de la candidose œsophagienne). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
	- Candidurie	200 mg à 400 mg par jour	7 à 21 jours. Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
	- Candidose atrophique chronique	50 mg par jour	14 jours.
	- Candidose cutanéo-muqueuse chronique	50 mg à 100 mg par jour	Jusqu'à 28 jours. Périodes plus longues en fonction de la sévérité de l'infection et de l'immunosuppression sous-jacente et de l'infection.
<b>Prévention de rechute d'une candidose des muqueuses chez les patients infectés par le VIH présentant un haut risque de récidive</b>	- Candidose oropharyngée	100 mg à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine.	Période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.
	- Candidose œsophagienne	100 mg à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine.	Période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.

<b>Candidose génitale</b>	- Candidose vaginale aiguë - Balanite candidosique	150 mg	Dose unique.
	- Traitement et prévention des candidoses vaginales récidivantes (4 épisodes par an ou plus).	150 mg tous les 3 jours à raison de 3 doses au total (J1, J4 et J7), suivis d'une dose d'entretien de 150 mg une fois par semaine	Dose d'entretien : 6 mois.
<b>Dermatomycose</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - infections à <i>Candida</i>	150 mg une fois par semaine ou 50 mg une fois par jour	2 à 4 semaines, <i>tinea pedis</i> peut nécessiter un traitement allant jusqu'à 6 semaines.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg à 400 mg une fois par semaine	1 à 3 semaines.
		50 mg une fois par jour	2 à 4 semaines.
	- <i>tinea unguium</i> (onychomycose)	150 mg une fois par semaine	Le traitement doit être poursuivi jusqu'au remplacement de l'ongle infecté (repousse d'un ongle non infecté). La repousse des ongles des doigts et des ongles des orteils nécessite normalement respectivement 3 à 6 mois et 6 à 12 mois. Les taux de croissance peuvent toutefois varier de manière importante entre individus et en fonction de l'âge. Après le succès de ce traitement de longue durée de ces infections chroniques, les ongles peuvent parfois rester déformés.
<b>Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients atteints de neutropénie prolongée</b>		200 mg à 400 mg	Le traitement doit débuter plusieurs jours avant le début de la neutropénie induite et se poursuivre 7 jours après la résolution de la neutropénie (taux de neutrophiles supérieur à 1000 cellules par mm <sup>3</sup> ).

## Populations particulières

### *Sujets âgés*

La posologie doit être ajustée sur la base de la fonction rénale (voir « *Insuffisance rénale* »).

### *Insuffisance rénale*

Lors du traitement à dose unique, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Chez les patients (y compris les enfants) présentant une altération de la fonction rénale qui recevront des doses répétées de fluconazole, une dose initiale de 50 mg à 400 mg doit être administrée, en fonction de la posologie normale recommandée dans l'indication concernée. Après cette dose de charge initiale, la dose quotidienne (selon l'indication) doit être ajustée selon le tableau suivant :

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

Les patients en dialyse régulière doivent recevoir 100% de la dose recommandée après chaque dialyse; les jours de non-dialyse, les patients doivent recevoir une dose réduite en fonction de leur clairance de la créatinine.

### *Insuffisance hépatique*

Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées, le fluconazole doit donc être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

## Population pédiatrique

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

Comme dans les infections similaires chez l'adulte, la durée du traitement est basée sur la réponse clinique et mycologique. Diflucan est administré en une prise unique quotidienne.

Chez les patients pédiatriques qui présentent une altération de la fonction rénale, voir la posologie à la rubrique “*Insuffisance rénale*”. La pharmacocinétique du fluconazole n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (pour les « nouveau-nés à terme » qui présentent souvent une immaturité rénale primaire, veuillez voir ci-dessous).

*Nourrissons, jeunes enfants et enfants (âgés de 28 jours à 11 ans) :*

<b>Indication</b>	<b>Posologie</b>	<b>Recommandations</b>
- Candidose des muqueuses	Dose initiale : 6 mg/kg Dose suivante : 3 mg/kg par jour	La dose initiale peut être utilisée le premier jour afin d'atteindre plus rapidement les taux à l'état d'équilibre
- Candidose invasive - Méningite à cryptocoque	Dose : 6 à 12 mg/kg par jour	En fonction de la sévérité de la maladie

- Traitement d'entretien pour prévenir les rechutes de la méningite à cryptococoques chez les enfants présentant un risque élevé de récidive	Dose : 6 mg/kg par jour	En fonction de la sévérité de la maladie
- Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients immunodéprimés	Dose : 3 à 12 mg/kg par jour	En fonction de l'importance et de la durée de la neutropénie induite (voir posologie chez l'adulte)

*Adolescents (âgés de 12 à 17 ans) :*

Le prescripteur déterminera la posologie la plus appropriée (adultes ou enfants) en fonction du poids et du développement pubère de l'adolescent. Les données cliniques indiquent que les enfants ont une clairance du fluconazole plus élevée que celle observée chez les adultes. Une dose de 100, 200 et 400 mg chez l'adulte correspond à une dose de 3, 6 et 12 mg/kg chez l'enfant pour obtenir une exposition systémique comparable.

La sécurité et l'efficacité dans l'indication candidose génitale dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Les données de sécurité actuelles disponibles pour d'autres indications pédiatriques sont décrites à la rubrique 4.8. Si le traitement est impératif pour la candidose génitale chez les adolescents (12 à 17 ans), la posologie doit être la même que la posologie chez les adultes.

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

Les nouveau-nés éliminent lentement le fluconazole. On dispose de peu de données pharmacocinétiques à l'appui de cette posologie chez les nouveau-nés à terme (voir rubrique 5.2).

<b>Groupe d'âge</b>	<b>Posologie</b>	<b>Recommandations</b>
Nouveau-né à terme (0 à 14 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, jeunes enfants et enfants doit être administrée toutes les 72 heures	Une posologie maximale de 12 mg/kg toutes les 72 heures ne doit pas être dépassée
Nouveau-né à terme (15 à 27 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, jeunes enfants et enfants doit être administrée toutes les 48 heures	Une posologie maximale de 12 mg/kg toutes les 48 heures ne doit pas être dépassée

Mode d'administration

Diflucan peut être administré soit par voie orale soit par perfusion intraveineuse, la voie d'administration dépendant de l'état clinique du patient. Lors du passage de la voie intraveineuse à la voie orale, ou *vice versa*, il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne.

Diflucan peut être administré pendant ou en dehors des repas.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérives azolés, ou à des excipients (voir rubrique 6.1).

La coadministration avec la terfénadine est contre-indiquée chez les patients traités par Diflucan à doses répétées supérieures ou égales à 400 mg par jour sur la base des résultats d'une étude d'interaction à doses répétées. La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 tels que cisapride, astémizole, pimozide, quinidine et érythromycine est contre-indiquée chez les patients traités par le fluconazole (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### *Tinea capitis*

Le fluconazole a été étudié pour le traitement de *tinea capitis* chez l'enfant. Il a montré ne pas être supérieur à la griséofulvine avec un taux de succès global inférieur à 20%. Par conséquent, Diflucan ne doit pas être utilisé pour traiter la teigne du cuir chevelu (*tinea capitis*).

##### Cryptococcose

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement de la cryptococcose sur d'autres sites (par exemple la cryptococcose respiratoire et cutanée) sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques.

##### Mycoses endémiques profondes

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement d'autres formes de mycoses endémiques comme la *paracoccidioidomycose*, la *sporotrichose* et l'*histoplasmosse lymphocutanée* sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques spécifiques.

##### Système rénal

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

##### Système hépatobiliaire

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Diflucan est associé à de rares cas de toxicité hépatique grave parfois mortelle, principalement chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes graves. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation avec la dose totale quotidienne, la durée du traitement, le sexe ou l'âge des patients n'a été mise en évidence. L'hépatotoxicité associée au fluconazole est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients qui présentent des anomalies des tests de la fonction hépatique pendant le traitement par fluconazole doivent être étroitement surveillés pour éviter la survenue d'une atteinte hépatique plus grave. Le patient doit être informé des symptômes suggérant des effets hépatiques graves (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et ictere). Le traitement par le fluconazole doit être immédiatement interrompu et le patient doit consulter un médecin.

##### Système cardiovasculaire

Certains dérivés azolés, y compris le fluconazole, sont associés à l'allongement de l'intervalle QT sur l'electrocardiogramme. Depuis la commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été observés chez des patients traités par Diflucan. Ces cas incluent des patients gravement malades avec des facteurs de risque confondants multiples, comme une cardiopathie structurelle, des anomalies électrolytiques et des associations médicamenteuses susceptibles d'y contribuer.

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions proarhythmogènes potentielles. La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### Halofantrine

Il a été démontré que l'halofantrine allonge l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante du fluconazole et de l'halofantrine est donc déconseillée (voir rubrique 4.5).

### Réactions dermatologiques

De rares cas de réactions cutanées exfoliatives, comme le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportés pendant le traitement avec le fluconazole. Les patients atteints du SIDA sont plus à risque de développer des réactions cutanées sévères avec de nombreux médicaments. Si une éruption cutanée, que l'on considère imputable au fluconazole, apparaît chez un patient traité pour une infection fongique superficielle, le traitement devra être arrêté. Si des patients avec des infections fongiques invasives ou systémiques développent une éruption cutanée, ils devront être étroitement surveillés et le fluconazole devra être interrompu si des lésions *bulleuses* ou si un *érythème multiforme* apparaissent.

### Hypersensibilité

Dans de rares cas une réaction anaphylactique a été rapportée (voir rubrique 4.3).

### Cytochrome P450

Le fluconazole est un inhibiteur puissant du CYP2C9 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur du CYP2C19. Les patients traités simultanément par Diflucan et par des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite, métabolisés par les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, doivent être surveillés (voir rubrique 4.5).

### Terfénadine

La coadministration de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour avec la terfénadine doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### Excipients

Diflucan solution buvable contient du glycérol. Le glycérol peut entraîner des céphalées, des maux d'estomac et une diarrhée (voir rubrique 4.8).

Diflucan solution buvable contient du saccharose. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose/galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Associations contre-indiquées

**Cisapride** : Des événements cardiaques ont été rapportés, notamment des torsades de pointes, chez des patients ayant reçu simultanément du fluconazole et du cisapride. Une étude contrôlée a démontré que l'administration concomitante de fluconazole 200 mg une fois par jour et de cisapride 20 mg quatre fois par jour entraînait une augmentation significative des taux plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QTc. L'administration concomitante de fluconazole et de cisapride est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

**Terfénadine** : En raison de l'apparition de dysrythmies cardiaques graves dues à un allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités à la fois par des antifongiques azolés et de la terfénadine, des études d'interaction ont été conduites. Une étude a montré que l'administration de 200 mg de fluconazole par jour n'a pas conduit à un allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude avec 400 mg et 800 mg de fluconazole par jour a montré qu'une dose quotidienne supérieure ou égale à 400 mg de fluconazole augmente de façon significative la concentration plasmatique de la terfénadine si les deux médicaments sont pris de manière concomitante. L'association de la terfénadine et du fluconazole à des doses supérieures ou égales à 400 mg est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Pour des doses de fluconazole inférieures à 400 mg par jour, le patient devra être étroitement surveillé.

Astémizole : L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole peut diminuer la clairance de l'astémizole. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole qui en résulte peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et d'astémizole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Pimozide : Bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide peut entraîner une inhibition du métabolisme du pimozide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Quinidine : Bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine peut entraîner une inhibition du métabolisme de la quinidine. L'utilisation de quinidine a été associée à un allongement du QT et, dans de rares cas, à la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de quinidine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Erythromycine : L'utilisation concomitante de fluconazole et d'érythromycine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. La coadministration de fluconazole et d'érythromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Associations déconseillées :

Halofantrine : Le fluconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques d'halofantrine en raison d'un effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. Cette coadministration doit être évitée (voir rubrique 4.4).

#### Associations nécessitant des précautions d'emploi ou des ajustements posologiques :

##### Effet d'autres médicaments sur le fluconazole

Rifampicine : La prise concomitante de fluconazole et de rifampicine résulte en une baisse de l'ASC de 25 % et une réduction de la demi-vie de 20 % du fluconazole. Une augmentation de la posologie du fluconazole doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante avec la rifampicine.

Les études d'interaction ont montré que lorsque le fluconazole est administré par voie orale avec de la nourriture, de la cimétidine, des antiacides ou à la suite de l'irradiation corporelle totale pour greffe de moelle osseuse, aucune altération cliniquement significative de l'absorption du fluconazole n'a été observée.

##### Effet du fluconazole sur d'autres médicaments

Le fluconazole est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme 2C9 du CYP450 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19. Outre les interactions observées/documentées citées ci-dessous, il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C9 ou le CYP3A4 en cas d'administration concomitante avec le fluconazole. Par conséquent, ces associations doivent être administrées avec prudence et le patient doit être étroitement surveillé. L'effet inhibiteur du fluconazole sur les enzymes peut persister 4 à 5 jours après la fin du traitement par le fluconazole, en raison de la longue demi-vie ( $t_{1/2}$ ) du fluconazole (voir rubrique 4.3).

Alfentanil : Durant un traitement concomitant de fluconazole (400 mg) et d'alfentanil en administration intraveineuse (20 µg/kg) chez des volontaires sains, l'ASC<sub>10</sub> de l'alfentanil est multipliée par 2, probablement par inhibition du CYP3A4. Un ajustement de la posologie de l'alfentanil peut être nécessaire.

Amitriptyline, nortriptyline : Le fluconazole majore l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. La 5-nortriptyline et/ou la S-amitriptyline peuvent être mesurées lors de l'instauration des traitements et après une semaine de traitement concomitant. Il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie d'amitriptyline/nortriptyline.

Amphotéricine B : L'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B chez des souris infectées normales et immunodéprimées a montré les résultats suivants : un léger effet antifongique additif dans les infections systémiques à *C. albicans*, l'absence d'interaction dans les infections intracrâniennes à *Cryptococcus neoformans* et un antagonisme des deux médicaments dans les infections systémiques à *A. fumigatus*. La signification clinique des résultats obtenus dans ces études n'est pas connue.

Anticoagulants : Depuis la commercialisation, comme avec d'autres antifongiques azolés, des événements hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna) associés à des augmentations du taux de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la warfarine. Durant un traitement concomitant par le fluconazole et la warfarine, le taux de prothrombine a été prolongé jusqu'à 2 fois, ce qui est probablement dû à une inhibition du métabolisme de la warfarine par le CYP2C9. Le taux de prothrombine doit être étroitement surveillé chez les patients recevant des anticoagulants de type coumarinique de façon concomitante au fluconazole. Un ajustement de la posologie de la warfarine peut être nécessaire.

Benzodiazépines (à courte durée d'action). i.e. midazolam, triazolam : Après l'administration orale de midazolam, le fluconazole a entraîné des augmentations substantielles des concentrations de midazolam et des effets psychomoteurs. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole et de 7,5 mg de midazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du midazolam de respectivement 3,7 fois et 2,2 fois. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole par jour et de 0,25 mg de triazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du triazolam de respectivement 4,4 fois et 2,3 fois. Des effets renforcés et prolongés du triazolam ont été observés à l'association du traitement avec le fluconazole. Si le traitement concomitant par une benzodiazépine est nécessaire chez les patients traités par le fluconazole, il est nécessaire d'envisager une baisse de la dose de benzodiazépine et une surveillance étroite du patient.

Carbamazépine : Le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine et une augmentation de 30 % de la carbamazépine sérique a été observée. Il existe un risque de toxicité de la carbamazépine. Un ajustement de la posologie de la carbamazépine peut être nécessaire en fonction des mesures de sa concentration/de son effet.

Antagonistes des canaux calciques : Certains inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux antagonistes des canaux calciques. Une surveillance fréquente des événements indésirables est recommandée.

Célécoxib : Lors d'un traitement concomitant de fluconazole (200 mg par jour) et de célecoxib (200 mg), la  $C_{max}$  et l'ASC du célecoxib ont augmenté de respectivement 68 % et 134 %. Une réduction de 50 % de la posologie du célecoxib peut être nécessaire chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole.

Cyclophosphamide : Le traitement associant le cyclophosphamide et le fluconazole entraîne une augmentation des taux sériques de bilirubine et de créatinine. Cette association peut être utilisée en tenant compte du risque d'augmentation de la bilirubinémie et de la créatininémie.

Fentanyl : Un cas mortel d'intoxication au fentanyl due à une interaction possible entre le fentanyl et le fluconazole a été rapporté. Par ailleurs, il a été montré chez des volontaires sains, que le fluconazole retardait de manière significative l'élimination du fentanyl. L'augmentation des concentrations de fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire. Les patients doivent être étroitement surveillés pour le risque potentiel de dépression respiratoire. Un ajustement posologique du fentanyl peut être nécessaire.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté en cas de prise concomitante de fluconazole et d'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, les symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et les concentrations de créatinine kinase doivent être surveillés. Le traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu si les concentrations de créatinine kinase augmentent significativement ou en cas de diagnostic ou de suspicion de myopathie/rhabdomyolyse.

Immunosuppresseurs (tels que ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus):

Ciclosporine : Le fluconazole augmente de manière significative la concentration et l'ASC de la ciclosporine. Un traitement concomitant de 200 mg par jour de fluconazole et de ciclosporine (2,7 mg / kg / jour) entraîne une augmentation de 1,8 fois l'ASC de la ciclosporine. Cette association peut être utilisée en diminuant la posologie de ciclosporine en fonction de la concentration en ciclosporine.

Évérolimus: Bien que non étudié *in vivo* ou *in vitro*, le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de l'évérolimus par inhibition du CYP3A4.

Sirolimus : Le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques de sirolimus, vraisemblablement par inhibition du métabolisme du sirolimus par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine P. Cette association peut être utilisée avec un ajustement de la posologie du sirolimus en fonction de son effet et de sa concentration.

Tacrolimus : Le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale par inhibition du métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 dans les intestins. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse. L'augmentation des taux de tacrolimus a été associée à une néphrotoxicité. La posologie du tacrolimus administré par voie orale doit être diminuée en fonction de la concentration de tacrolimus.

Losartan : Le fluconazole inhibe la conversion du losartan en son métabolite actif (E-31 74), responsable en grande partie de l'inhibition du récepteur de l'angiotensine II qui a lieu au cours d'un traitement par le losartan. Un contrôle continu de la tension artérielle chez les patients recevant cette association doit être effectué.

Méthadone : Le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de méthadone. Un ajustement de la posologie de méthadone peut être nécessaire.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : La  $C_{max}$  et l'ASC du flurbiprofène ont augmenté de 23 % et 81 % respectivement lors d'une coadministration avec le fluconazole *versus* une administration de flurbiprofène seul. De même, la  $C_{max}$  et l'ASC de l'isomère pharmacologiquement actif [S-(+)-ibuprofène] ont augmenté de respectivement 15 % et 82 % lors d'une coadministration de fluconazole et d'ibuprofène racémique (400 mg) *versus* une administration de l'ibuprofène racémique seul.

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux autres AINS qui sont métabolisés par le CYP2C9 (ex. naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Une surveillance fréquente des événements indésirables et de la toxicité liés aux AINS est recommandée. Un ajustement de la posologie des AINS peut être nécessaire.

Phénytoïne : Le fluconazole inhibe le métabolisme hépatique de la phénytoïne. L'administration concomitante et répétée de 200 mg de fluconazole et de 250 mg de phénytoïne par voie intraveineuse a conduit à une augmentation de l'ASC<sub>24</sub> de la phénytoïne de 75% et de la  $C_{min}$  de 128%. En cas de coadministration, les concentrations sériques de phénytoïne doivent être surveillées afin d'éviter une toxicité de la phénytoïne.

Prednisone : Un transplanté hépatique recevant de la prednisone a développé une maladie d'Addison suite à l'arrêt d'un traitement de 3 mois par fluconazole. L'arrêt du fluconazole a probablement entraîné une augmentation de l'activité du CYP3A4, ayant pour conséquence une augmentation du métabolisme de la prednisone. Les patients recevant un traitement prolongé associant le fluconazole à la prednisone doivent être étroitement surveillés avec recherche des signes d'insuffisance surrénale à l'arrêt du fluconazole.

Rifabutine : Le fluconazole augmente les concentrations sériques de rifabutine, entraînant une augmentation de l'ASC de la rifabutine pouvant atteindre 80 %. Des cas d'uvéites ont été observés chez des patients traités par cette association. Chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la rifabutine, les symptômes de la toxicité de la rifabutine doivent faire l'objet d'une surveillance.

Saquinavir : Le fluconazole augmente l'ASC et la  $C_{max}$  du saquinavir d'environ 50 % et de 55 % respectivement, suite à l'inhibition du métabolisme hépatique du saquinavir par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine- P. L'interaction avec le saquinavir / ritonavir n'a pas été étudiée et pourrait être plus marquée. Un ajustement de la posologie du saquinavir peut être nécessaire.

Sulfamides hypoglycémiants : Le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfamides hypoglycémiants oraux administrés de façon concomitante (ex., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Une surveillance étroite de la glycémie et une réduction appropriée de la posologie des sulfamides hypoglycémiants sont recommandées en cas de traitement concomitant.

Théophylline : Dans une étude d'interaction contrôlée versus placebo, l'administration de fluconazole à 200 mg pendant 14 jours a entraîné une baisse de 18 % de la clairance plasmatique moyenne de la théophylline. Les patients recevant de fortes doses de théophylline, ou présentant par ailleurs un risque accru de toxicité à la théophylline, doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité de la théophylline pendant le traitement par le fluconazole. Le traitement doit être modifié en cas de survenue de signes de toxicité.

Vinca-alcaloïdes : Bien qu'aucune étude n'ait été conduite, le fluconazole peut augmenter les taux plasmatiques des vinca-alcaloïdes (ex. vincristine et vinblastine) et entraîner une neurotoxicité, qui est peut être due à un effet inhibiteur sur le CYP3A4.

Vitamine A : D'après une observation chez un patient recevant de façon concomitante de l'acide all-trans-rétinoïque (forme acide de la vitamine A) et du fluconazole, des effets indésirables neurologiques sont apparus sous forme d'une pseudotumeur cérébrale, qui a disparu à l'arrêt du traitement par le fluconazole. Cette association peut être utilisée mais un risque de survenue d'effets indésirables neurologiques doit être pris en compte.

Voriconazole : (Inhibiteurs de CYP2C9 et CYP3A4) : L'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures le 1<sup>er</sup> jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1<sup>er</sup> jour, puis 200 mg toutes les 24 h pendant 4 jours) à 8 sujets mâles sains a conduit à une augmentation de la  $C_{max}$  et ASC<sub>t</sub> du voriconazole en moyenne de respectivement 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) et 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). La réduction de la dose et / ou de la fréquence de voriconazole et de fluconazole qui aurait éliminé cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des événements indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé de manière séquentielle après le fluconazole.

Zidovudine : Le fluconazole augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la zidovudine de 84 % et 74 % respectivement en raison d'une diminution d'environ 45 % de la clairance de la zidovudine orale. La demi-vie de la zidovudine a de même été prolongée d'environ 128 % après administration concomitante de fluconazole. Les patients recevant cette association doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'effets indésirables liés à la zidovudine. Une réduction de la posologie de zidovudine peut être nécessaire.

Azithromycine : Une étude croisée randomisée, ouverte, en cross-over à trois séquences, conduite chez 18 sujets sains, a évalué l'effet d'une dose orale unique de 1 200 mg d'azithromycine sur la

pharmacocinétique d'une dose orale unique de 800 mg de fluconazole 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.

Contraceptifs oraux : Deux études pharmacocinétiques ont été menées avec des contraceptifs oraux combinés et des doses répétées de fluconazole. Aucun effet particulier sur les taux hormonaux n'a été constaté avec l'administration de 50 mg de fluconazole. Cependant la prise journalière de 200 mg de fluconazole a entraîné une hausse de l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 40 % et 24 % respectivement. Par conséquent, il est peu probable que des doses multiples de fluconazole à ces posologies aient une influence sur l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Des données sur quelques centaines de femmes enceintes traitées par des doses standard (<200 mg/jour) de fluconazole, administré en une seule prise ou en prises répétées pendant le premier trimestre, n'ont pas montré d'effets indésirables sur le fœtus.

De multiples anomalies congénitales ont été rapportées (incluant bradycéphalie, dysplasie auriculaire, fontanelles antérieures géantes, fémurs arqués et synostoses radio-humérales) chez les enfants dont les mères ont été traitées contre la coccidioïdomycose pendant une durée égale ou supérieure à trois mois à de fortes doses (400-800 mg par jour) de fluconazole. Le lien entre le fluconazole et ces effets n'est pas clair.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le traitement court par des doses standard de fluconazole ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Le fluconazole en traitement prolongé et/ou à fortes doses ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'infections potentiellement fatales.

##### Allaitement

Le fluconazole est excrété dans le lait à des concentrations inférieures à celles du plasma. L'allaitement peut être maintenu après l'administration d'une dose unique standard inférieure ou égale à 200 mg de fluconazole. L'allaitement est déconseillé après administration répétée ou de fortes doses de fluconazole.

##### Fertilité

Le fluconazole n'affecte pas la fertilité chez les rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3)

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de Diflucan sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent être prévenus du risque de survenue de crises d'épilepsie ou de vertiges (voir rubrique 4.8) pendant le traitement par Diflucan et il doit leur être recommandé de ne pas conduire ou d'utiliser des machines si ces symptômes apparaissent.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>1/10) sont les céphalées, douleurs abdominales, diarrhées, nausées vomissements, augmentation de lalanine aminotransférase, Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>1/10) sont les céphalées, douleurs abdominales, diarrhées, nausées vomissements, augmentation de lalanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine et éruption cutanée.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par Diflucan avec les fréquences suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1,000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  à  $< 1/1,000$ ), très rare ( $< 1/10,000$ ), inconnu (ne peut pas être estimé en fonction des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Anémie	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie
<b>Affections du système immunitaire</b>			Anaphylaxie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Diminution de l'appétit	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie
<b>Affections psychiatriques</b>		Somnolence, insomnie	
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Crises d'épilepsie, paresthésie, étourdissements, altération du goût	Tremblements
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Vertiges	
<b>Affections cardiaques</b>			Torsade de pointes (voir rubrique 4.4), Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées	Constipation dyspepsie, flatulences, bouche sèche	
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Augmentation de l'alanine aminotransférase (voir rubrique 4.4), Augmentation de l'aspartate aminotransférase (voir rubrique 4.4), Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (voir rubrique 4.4)	Cholestase (voir rubrique 4.4), ictere (voir rubrique 4.4), Augmentation de la bilirubine (voir rubrique 4.4)	Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), nécrose hépatocellulaire (voir rubrique 4.4), hépatite (voir rubrique 4.4), lésion hépatocellulaire (voir rubrique 4.4)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Eruption cutanée (voir rubrique 4.4)	Eruption médicamenteuse (voir rubrique 4.4), urticaire (voir rubrique 4.4), prurit, hypersudation	Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (voir rubrique 4.4), syndrome de Stevens-Johnson (voir rubrique 4.4), pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4), dermatite exfoliative, angioedème, œdème de la face, alopecie
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Myalgie	
<b>Troubles généraux et</b>		Fatigue, malaise,	

<b>anomalies au site d'administration</b>		asthénie, fièvre	
---	--	------------------	--

#### Population pédiatrique

La nature et l'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques observés pendant les essais cliniques pédiatriques, excluant l'indication dans la candidose génitale, sont comparables à celles observées chez l'adulte.

#### **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage avec Diflucan ont été rapportés et associés à des hallucinations et à un comportement paranoïaque.

En cas de surdosage, une prise en charge (avec traitement symptomatique et lavage gastrique si nécessaire) peut être adéquate.

Le fluconazole est largement éliminé dans les urines; une diurèse forcée augmenterait probablement le taux d'élimination. Une séance de trois heures d'hémodialyse diminue les taux plasmatiques d'environ 50%.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

##### Classification ATC

Classe pharmacothérapeutique: Antimycosiques à usage systémique, dérivé triazolé, code ATC: J02AC01.

##### Mode d'action

Le fluconazole est un agent antifongique triazolé. Son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation en 14 alpha du lanostérol médiée par le cytochrome P 450, une étape essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de stérols méthylés en 14-alpha est corrélée avec la perte subséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et pourrait être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Il a été montré que le fluconazole est plus sélectif vis-à-vis des enzymes à cytochrome P 450 fongiques que de divers systèmes enzymatiques à cytochrome P 450 chez les mammifères.

Le fluconazole, administré à la posologie de 50 mg par jour pendant 28 jours, n'a montré aucun effet sur les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes ou les concentrations de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le fluconazole à la posologie de 200 mg à 400 mg par jour n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse induite par l'ACTH chez des volontaires sains de sexe masculin. Les études d'interaction avec l'antipyrine montrent que des doses uniques ou répétées de fluconazole 50 mg n'influencent pas le métabolisme de l'antipyrine.

##### Sensibilité *in vitro*

*In vitro*, le fluconazole montre une activité antifongique vis-à-vis de la plupart des espèces les plus fréquentes de *Candida* (dont *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* présente un large spectre de sensibilité tandis que *C. krusei* est résistant au fluconazole.

Le fluconazole exerce également une activité *in vitro* vis-à-vis de *Cryptococcus neoformans* et de *Cryptococcus gattii* ainsi que vis-à-vis des moisissures endémiques *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* et *Paracoccidioides brasiliensis*.

##### Relation Pharmacocinétique/Pharmacodynamie (PK/PD)

Dans les études chez l'animal, une corrélation a été observée entre les valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et l'efficacité sur des mycoses expérimentales dues à *Candida* spp. Dans les études chez l'homme, une relation quasi linéaire 1/1 a été observée entre l'ASC et la dose de

fluconazole. Il existe également une relation directe bien qu'imparfaite entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique favorable dans la candidose buccale et, dans une moindre mesure, dans la candidémie. Ce type de succès clinique est moins probable pour des infections dues à des souches présentant une CMI plus élevée au fluconazole.

#### Mécanisme(s) de résistance

Les espèces de *Candida* ont développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux antifongiques azolés. Les souches qui ont développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance présentent des CMI élevées au fluconazole, ce qui a une influence négative sur l'efficacité *in vivo* et chez l'homme.

Des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, souvent intrinsèquement résistantes au fluconazole (ex. *Candida krusei*), ont été rapportés. Ces cas peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif.

#### Concentrations critiques (selon l'EUCAST)

Sur la base des analyses des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), de la sensibilité *in vitro* et de la réponse clinique, l'EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) a établi des concentrations critiques de fluconazole pour les espèces de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007-version 2). Ces concentrations critiques ont été réparties en concentrations critiques non liées à une espèce, qui ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et qui sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques, et en concentrations critiques liées à une espèce pour les espèces les plus fréquemment associées aux infections humaines. Ces concentrations critiques sont présentées dans le tableau ci-dessous:

Antifongique	Concentrations critiques liées à une espèce (S $\leq$ R>)					Concentrations critiques non liées à une espèce <sup>A</sup> S $\leq$ R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = sensible, R = résistant

A. = Les concentrations critiques non liées à une espèce ont été principalement déterminées sur la base des données PK/PD et elles sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques. Elles sont destinées à être utilisées uniquement pour les organismes qui n'ont pas de concentration critique spécifique.

-- = Tests de sensibilité non recommandés car l'espèce n'est pas une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

IE = Preuves insuffisantes que l'espèce en question est une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les formes orales et intraveineuses du fluconazole sont équivalentes du point de vue pharmacocinétique.

#### Absorption

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et les taux plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) représentent plus de 90 % des taux atteints après l'administration intraveineuse. L'absorption orale n'est pas affectée par la prise alimentaire simultanée. Les concentrations plasmatiques maximales à jeun sont atteintes 30 minutes à 1 heure et demie après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Quatre-vingt-dix pour cent des taux à l'état d'équilibre sont atteints 4-5 jours après l'administration de doses quotidiennes uniques répétées. L'administration d'une dose de charge (au jour 1) égale au double de la dose habituelle permet aux taux plasmatiques d'approcher de 90 % des taux à l'état d'équilibre au jour 2.

### Distribution

Le volume de distribution apparent est proche du volume d'eau corporelle totale. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12 %).

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés. Les taux de fluconazole dans la salive et dans l'expectoration sont comparables aux taux plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les taux de fluconazole dans le LCR représentent environ 80 % des taux plasmatiques correspondants.

Des concentrations élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, l'épiderme et le derme et les glandes sudoripares eccrines. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. A la dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours a été de 73 µg/g et 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g. A la dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée au jour 7 était de 23,4 µg/g et, 7 jours après la seconde dose, elle était encore de 7,1 µg/g.

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois de traitement par 150 mg une fois par semaine a été de 4,05 µg/g dans les ongles sains et de 1,8 µg/g dans les ongles malades ; et le fluconazole était toujours mesurable dans les ongles 6 mois après la fin du traitement.

### Biotransformation

Le fluconazole n'est que faiblement métabolisé. Seuls 11 % d'une dose radioactive sont éliminés dans l'urine sous forme de métabolites. Le fluconazole est un inhibiteur sélectif des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19.

### Elimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. La principale voie d'élimination est rénale, environ 80 % de la dose administrée étant éliminés dans l'urine sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Aucun métabolite circulant n'a été mis en évidence.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet l'administration de doses uniques pour le traitement de la candidose vaginale, de doses uniques quotidiennes et de doses uniques hebdomadaires dans les autres indications.

### Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (avec un débit de filtration glomérulaire DFG < 20 ml/min), la demi-vie est passée de 30 à 98 heures. Une réduction de la dose est donc nécessaire. Le fluconazole est éliminé par hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Après une séance d'hémodialyse de 3 heures, environ 50 % du fluconazole sont éliminés du sang.

### Pharmacocinétique chez l'enfant

Les données pharmacocinétiques ont été évaluées chez 113 enfants ayant participé à 5 études ; 2 études à doses uniques, 2 études à doses répétées et 1 étude chez des prématurés. Les données d'une étude n'étaient pas interprétables en raison de modifications de la formulation au cours de l'étude. Des données supplémentaires étaient disponibles, provenant d'une étude en usage compassionnel.

Après l'administration de 2-8 mg/kg de fluconazole à des enfants âgés de 9 mois à 15 ans, une ASC d'environ 38 µg.h/ml a été trouvée par unités de dose de 1 mg/kg. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du fluconazole a été comprise entre 15 et 18 heures et le volume de distribution a été d'environ 880 ml/kg après l'administration de doses répétées. Une demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole plus élevée, d'environ 24 heures, a été retrouvée après l'administration d'une dose unique. Cela est comparable à la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg IV à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge a été d'environ 950 ml/kg.

L'expérience du fluconazole chez le nouveau-né se limite à des études pharmacocinétiques chez des prématurés. L'âge moyen au moment de l'administration de la première dose était de 24 heures (extrêmes 9-36 heures) et le poids de naissance moyen était de 0,9 kg (extrêmes 0,75-1,10 kg) pour 12 prématurés d'âge gestationnel moyen d'environ 28 semaines. Sept patients ont terminé l'étude ; 5 perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole au maximum ont été administrées toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (heures) a été de 74 (extrêmes 44-185) au jour 1 et elle a diminué, avec le temps, à 53 (extrêmes 30-131) au jour 7 et à 47 (extrêmes 27-68) au jour 13. L'aire sous la courbe ( $\mu\text{g.h/ml}$ ) a été de 271 (extrêmes 173-385) au jour 1 et elle a augmenté à 490 (extrêmes 292-734) au jour 7 et diminué à 360 (extrêmes 167-566) au jour 13. Le volume de distribution (ml/kg) a été de 1183 (extrêmes 1070-1470) au jour 1 et il a augmenté, avec le temps, à 1184 (extrêmes 510-2130) au jour 7 et à 1328 (extrêmes 1040-1680) au jour 13.

#### Pharmacocinétique chez le sujet âgé

Une étude pharmacocinétique a été conduite chez 22 sujets, âgés de 65 ans et plus, traités par une dose orale unique de 50 mg de fluconazole. Dix de ces patients recevaient simultanément des diurétiques. La  $C_{\text{max}}$  a été de 1,54  $\mu\text{g/ml}$  et elle a été atteinte 1,3 heure après la prise. L'ASC moyenne a été de  $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g.h/ml}$  et la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 46,2 heures. Ces valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs correspondantes rapportées chez des volontaires sains jeunes de sexe masculin. La coadministration de diurétiques n'a modifié de manière significative ni l'ASC ni la  $C_{\text{max}}$ . De plus, les valeurs de la clairance de la créatinine (74 ml/min), du pourcentage de médicament retrouvé dans l'urine sous forme inchangée (0-24 h, 22 %) et de la clairance rénale du fluconazole (0,124 ml/min/kg) ont généralement été plus faibles chez les sujets âgés que chez les volontaires plus jeunes. L'altération de l'élimination du fluconazole chez les sujets âgés semble donc être liée à la réduction de la fonction rénale caractéristique de ce groupe.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des effets n'ont été observés dans des études non-cliniques qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

#### Cancérogenèse

Le fluconazole n'a pas montré de potentiel cancérogène chez des souris et des rats traités par voie orale pendant 24 mois à des doses de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/jour (environ 2-7 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités par 5 et 10 mg/kg/jour ont présenté une augmentation de l'incidence en adénomes hépatocellulaires.

#### Toxicité sur la reproduction

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

Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à 5 ou 10 mg/kg ; des augmentations des anomalies anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassinet rénal) et des retards d'ossification ont été observés aux doses de 25 et 50 mg/kg et plus. Aux doses comprises entre 80 mg/kg et 320 mg/kg, il y a eu une augmentation de la mortalité embryonnaire chez les rats et des anomalies fœtales à type de côtes déformées, fente palatine et ossification crânio-faciale anormale.

Le début de la parturition a été légèrement retardé à 20 mg/kg par voie orale et une dystocie ainsi qu'un prolongement de la parturition ont été observés chez quelques mères à 20 mg/kg et 40 mg/kg par voie intraveineuse. Les troubles de la parturition se sont traduits par une légère augmentation du nombre de petits mort-nés et une diminution de la survie des nouveau-nés à ces doses. Ces effets sur la parturition sont cohérents avec la propriété, spécifique de l'espèce, de diminuer le taux d'œstrogènes en cas de fortes doses de fluconazole. Ces effets hormonaux n'ont pas été observés chez les femmes traitées par le fluconazole (voir rubrique 5.1).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Saccharose  
Glycérol à 85%  
Eau purifiée  
Acide citrique monohydraté  
Citrate de sodium  
Arôme liquide de cerise

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

Après ouverture, Diflucan peut être utilisé pendant au maximum 30 jours.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre jaune de type III de 180 ml avec une capsule filetée en aluminium.

Un godet doseur de 20 ml est également fourni.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Ne pas utiliser le médicament si vous remarquez des signes visibles de dégradation du produit, tels qu'une odeur inhabituelle, une décoloration du produit, des particules visibles ou la présence de cristaux.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir l'Annexe I – A compléter au niveau national]

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {nom de l'Etat membre/de l'Agence} [A compléter au niveau national]

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir annexe I) 10 mg/ml poudre pour suspension buvable  
Diflucan et noms associés (voir annexe I) 40 mg/ml poudre pour suspension buvable  
[voir annexe I – A compléter au niveau national]

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

1 ml de suspension reconstituée contient 10 mg de fluconazole.  
Excipient: 0,58 g de saccharose par ml de suspension reconstituée.

1 ml de suspension reconstituée contient 40 mg fluconazole.  
Excipient: 0,55 g de saccharose par ml de suspension reconstituée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour suspension buvable

Poudre pour suspension buvable blanche à blanc cassé, devenant une suspension blanche à blanc cassé au goût d'orange après reconstitution.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Diflucan est indiqué dans les infections fongiques suivantes (voir rubrique 5.1).

Diflucan est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :

- La méningite à cryptococoques (voir rubrique 4.4).
- La coccidioidomycose (voir rubrique 4.4).
- Les candidoses invasives.
- Les candidoses des muqueuses, y compris les candidoses oropharyngées, œsophagiennes, la candidurie et les candidoses cutanéo-muqueuses chroniques.
- Les candidoses buccales atrophiques chroniques (douleurs résultant du port d'une prothèse dentaire) lorsque l'hygiène dentaire ou un traitement local sont insuffisants.
- Les candidoses vaginales, aiguës ou récidivantes ; lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- La balanite candidosique lorsqu'un traitement local n'est pas possible.
- Les dermatomycoses, y compris *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* et les infections dermiques à *Candida* lorsqu'un traitement systémique est indiqué.
- *Tinea unguinum* (onychomycose) lorsque l'utilisation d'autres agents n'est pas possible.

Diflucan est indiqué chez l'adulte dans la prophylaxie de :

- Récidive de la méningite à cryptococoques chez les patients présentant un risque élevé de rechute.
- Récidive de la candidose oropharyngée ou œsophagienne chez les patients infectés par le VIH et qui présentent un risque élevé de rechute.
- Afin de réduire l'incidence des récidives de candidose vaginale (4 épisodes ou plus par an).
- Prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients avec une neutropénie prolongée (comme les patients atteints de tumeurs hématologiques malignes traités par chimiothérapie ou les patients recevant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1)).

Diflucan est indiqué chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents, âgés de 0 à 17 ans :

Diflucan est utilisé pour le traitement des candidoses des muqueuses (oropharyngées, œsophagiennes), des candidoses invasives, des méningites à cryptococoques et pour la prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients immunodéprimés. Diflucan peut être utilisé comme traitement d'entretien pour prévenir les récidives de la méningite à cryptococoques chez les enfants présentant un risque élevé de rechute (voir rubrique 4.4).

Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

La dose devra être basée sur la nature et la sévérité de l'infection fongique. Le traitement des infections nécessitant des administrations répétées doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les analyses de laboratoire indiquent que l'infection fongique active a régressé. Une période inadéquate de traitement peut entraîner la récidive de l'infection active.

##### Adultes

<b>Indications</b>		<b>Posologie</b>	<b>Durée du traitement</b>
<b>Cryptococcose</b>	- Traitement des méningites à cryptococoques.	Dose de charge : 400 mg le premier jour Dose suivante : 200 mg à 400 mg par jour	Habituellement d'au moins 6 à 8 semaines. Dans les infections menaçant le pronostic vital, la dose quotidienne peut être augmentée à 800 mg.
	- Traitement d'entretien pour prévenir une rechute de méningite à cryptococoques chez les patients avec un risque élevé de récidive.	200 mg par jour	Durée indéterminée à une dose quotidienne de 200 mg.
<b>Coccidioïdomycose</b>		200 mg à 400 mg	11 mois jusqu'à 24 mois ou plus, en fonction du patient. Une dose de 800 mg par jour peut être envisagée pour certaines infections et notamment en cas d'atteinte méningée.

<b>Candidose invasive</b>		Dose de charge : 800 mg le premier jour Dose suivante: 400 mg par jour	En règle générale, la durée recommandée du traitement de la candidémie est de 2 semaines après le premier résultat d'hémoculture négatif et après la résolution des signes et symptômes attribuables à la candidémie.
<b>Traitement de la candidose des muqueuses</b>	- Candidose oropharyngée	Dose de charge 200 mg à 400 mg le premier jour Dose suivante : 100 mg à 200 mg par jour	7 à 21 jours (jusqu'à rémission de la candidose oropharyngée). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
	- Candidose œsophagienne	Dose de charge 200 mg à 400 mg le premier jour Dose suivante : 100 mg à 200 mg par jour	14 à 30 jours (jusqu'à rémission de la candidose œsophagienne). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
	- Candidurie	200 mg à 400 mg par jour	7 à 21 jours. Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
	- Candidose atrophique chronique	50 mg par jour	14 jours.
	- Candidose cutanéo-muqueuse chronique	50 mg à 100 mg par jour	Jusqu'à 28 jours. Périodes plus longues en fonction de la sévérité de l'infection et de l'immunosuppression sous-jacente et de l'infection.
<b>Prévention de rechute d'une candidose des muqueuses chez les patients infectés par le VIH présentant un haut risque de récidive</b>	- Candidose oropharyngée	100 mg à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine.	Période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.
	- Candidose œsophagienne	100 mg à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine.	Période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.

<b>Candidose génitale</b>	- Candidose vaginale aiguë - Balanite candidosique	150 mg	Dose unique.
	- Traitement et prévention des candidoses vaginales récidivantes (4 épisodes par an ou plus).	150 mg tous les 3 jours à raison de 3 doses au total (J1, J4 et J7), suivis d'une dose d'entretien de 150 mg une fois par semaine	Dose d'entretien : 6 mois.
<b>Dermatomycose</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - infections à <i>Candida</i>	150 mg une fois par semaine ou 50 mg une fois par jour	2 à 4 semaines, <i>tinea pedis</i> peut nécessiter un traitement allant jusqu'à 6 semaines.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg à 400 mg une fois par semaine	1 à 3 semaines.
		50 mg une fois par jour	2 à 4 semaines.
	- <i>tinea unguium</i> (onychomycose)	150 mg une fois par semaine	Le traitement doit être poursuivi jusqu'au remplacement de l'ongle infecté (repousse d'un ongle non infecté). La repousse des ongles des doigts et des ongles des orteils nécessite normalement respectivement 3 à 6 mois et 6 à 12 mois. Les taux de croissance peuvent toutefois varier de manière importante entre individus et en fonction de l'âge. Après le succès de ce traitement de longue durée de ces infections chroniques, les ongles peuvent parfois rester déformés.
<b>Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients atteints de neutropénie prolongée</b>		200 mg à 400 mg	Le traitement doit débuter plusieurs jours avant le début de la neutropénie induite et se poursuivre 7 jours après la résolution de la neutropénie (taux de neutrophiles supérieur à 1000 cellules par mm <sup>3</sup> ).

## Populations particulières

### *Sujets âgés*

La posologie doit être ajustée sur la base de la fonction rénale (voir « *Insuffisance rénale* »).

### *Insuffisance rénale*

Lors du traitement à dose unique, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Chez les patients (y compris les enfants) présentant une altération de la fonction rénale qui recevront des doses répétées de fluconazole, une dose initiale de 50 mg à 400 mg doit être administrée, en fonction de la posologie normale recommandée dans l'indication concernée. Après cette dose de charge initiale, la dose quotidienne (selon l'indication) doit être ajustée selon le tableau suivant :

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

Les patients en dialyse régulière doivent recevoir 100% de la dose recommandée après chaque dialyse; les jours de non-dialyse, les patients doivent recevoir une dose réduite en fonction de leur clairance de la créatinine.

### *Insuffisance hépatique*

Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées, le fluconazole doit donc être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### Population pédiatrique

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

Comme dans les infections similaires chez l'adulte, la durée du traitement est basée sur la réponse clinique et mycologique. Diflucan est administré en une prise unique quotidienne.

Chez les patients pédiatriques qui présentent une altération de la fonction rénale, voir la posologie à la rubrique “*Insuffisance rénale*”. La pharmacocinétique du fluconazole n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (pour les « nouveau-nés à terme » qui présentent souvent une immaturité rénale primaire, veuillez voir ci-dessous).

*Nourrissons, jeunes enfants et enfants (âgés de 28 jours à 11 ans) :*

<b>Indication</b>	<b>Posologie</b>	<b>Recommandations</b>
- Candidose des muqueuses	Dose initiale : 6 mg/kg Dose suivante : 3 mg/kg par jour	La dose initiale peut être utilisée le premier jour afin d'atteindre plus rapidement les taux à l'état d'équilibre
- Candidose invasive - Méningite à cryptococoques	Dose : 6 à 12 mg/kg par jour	En fonction de la sévérité de la maladie

- Traitement d'entretien pour prévenir les rechutes de la méningite à cryptococoques chez les enfants présentant un risque élevé de récidive	Dose : 6 mg/kg par jour	En fonction de la sévérité de la maladie
- Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients immunodéprimés	Dose : 3 à 12 mg/kg par jour	En fonction de l'importance et de la durée de la neutropénie induite (voir posologie chez l'adulte)

*Adolescents (âgés de 12 à 17 ans) :*

Le prescripteur déterminera la posologie la plus appropriée (adultes ou enfants) en fonction du poids et du développement pubère de l'adolescent. Les données cliniques indiquent que les enfants ont une clairance du fluconazole plus élevée que celle observée chez les adultes. Une dose de 100, 200 et 400 mg chez l'adulte correspond à une dose de 3, 6 et 12 mg/kg chez l'enfant pour obtenir une exposition systémique comparable.

La sécurité et l'efficacité dans l'indication candidose génitale dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Les données de sécurité actuelles disponibles pour d'autres indications pédiatriques sont décrites à la rubrique 4.8. Si le traitement est impératif pour la candidose génitale chez les adolescents (12 à 17 ans), la posologie doit être la même que la posologie chez les adultes.

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

Les nouveau-nés éliminent lentement le fluconazole. On dispose de peu de données pharmacocinétiques à l'appui de cette posologie chez les nouveau-nés à terme (voir rubrique 5.2).

<b>Groupe d'âge</b>	<b>Posologie</b>	<b>Recommandations</b>
Nouveau-né à terme (0 à 14 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, jeunes enfants et enfants doit être administrée toutes les 72 heures	Une posologie maximale de 12 mg/kg toutes les 72 heures ne doit pas être dépassée
Nouveau-né à terme (15 à 27 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, jeunes enfants et enfants doit être administrée toutes les 48 heures	Une posologie maximale de 12 mg/kg toutes les 48 heures ne doit pas être dépassée

Mode d'administration

Diflucan peut être administré soit par voie orale soit par perfusion intraveineuse, la voie d'administration dépendant de l'état clinique du patient. Lors du passage de la voie intraveineuse à la voie orale, ou *vice versa*, il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne.

Diflucan peut être pris avec ou sans nourriture.

Pour les instructions relatives à la reconstitution de la poudre pour suspension buvable (voir rubrique 6.6). La suspension reconstituée sera une suspension blanche à blanc cassé au goût d'orange.

#### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérives azolés, ou à des excipients (voir rubrique 6.1).

La coadministration avec la terfénadine est contre-indiquée chez les patients traités par Diflucan à doses répétées supérieures ou égales à 400 mg par jour sur la base des résultats d'une étude d'interaction à doses répétées. La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 tels que cisapride, astémizole, pimozide, quinidine et érythromycine est contre-indiquée chez les patients traités par le fluconazole (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Tinea capitis

Le fluconazole a été étudié pour le traitement de *tinea capitis* chez l'enfant. Il a montré ne pas être supérieur à la griséofulvine avec un taux de succès global inférieur à 20%. Par conséquent, Diflucan ne doit pas être utilisé pour traiter la teigne du cuir chevelu (*tinea capitis*).

##### Cryptococcose

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement de la cryptococcose sur d'autres sites (par exemple la cryptococcose respiratoire et cutanée) sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques.

##### Mycoses endémiques profondes

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement d'autres formes de mycoses endémiques comme la *paracoccidioidomycose*, la *sporotrichose* et l'*histoplasmosis lymphocutanées* sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques spécifiques.

##### Système rénal

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

##### Système hépatobiliaire

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Diflucan est associé à de rares cas de toxicité hépatique grave parfois mortelle, principalement chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes graves. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation avec la dose totale quotidienne, la durée du traitement, le sexe ou l'âge des patients n'a été mise en évidence. L'hépatotoxicité associée au fluconazole est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients qui présentent des anomalies des tests de la fonction hépatique pendant le traitement par fluconazole doivent être étroitement surveillés pour éviter la survenue d'une atteinte hépatique plus grave. Le patient doit être informé des symptômes suggérant des effets hépatiques graves (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et ictere). Le traitement par le fluconazole doit être immédiatement interrompu et le patient doit consulter un médecin.

### Système cardiovasculaire

Certains dérivés azolés, y compris le fluconazole, sont associés à l'allongement de l'intervalle QT sur l'electrocardiogramme. Depuis la commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été observés chez des patients traités par Diflucan. Ces cas incluent des patients gravement malades avec des facteurs de risque confondants multiples, comme une cardiopathie structurelle, des anomalies électrolytiques et des associations médicamenteuses susceptibles d'y contribuer.

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions proarhythmogènes potentielles. La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### Halofantrine

Il a été démontré que l'halofantrine allonge l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante du fluconazole et de l'halofantrine est donc déconseillée (voir rubrique 4.5).

### Réactions dermatologiques

De rares cas de réactions cutanées exfoliatives, comme le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportés pendant le traitement avec le fluconazole. Les patients atteints du SIDA sont plus à risque de développer des réactions cutanées sévères avec de nombreux médicaments. Si une éruption cutanée, que l'on considère imputable au fluconazole, apparaît chez un patient traité pour une infection fongique superficielle, le traitement devra être arrêté. Si des patients avec des infections fongiques invasives ou systémiques développent une éruption cutanée, ils devront être étroitement surveillés et le fluconazole devra être interrompu si des lésions bulleuses ou si un *érythème multifforme* apparaissent.

### Hypersensibilité

Dans de rares cas une réaction anaphylactique a été rapportée (voir rubrique 4.3).

### Cytochrome P450

Le fluconazole est un inhibiteur puissant du CYP2C9 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur du CYP2C19. Les patients traités simultanément par Diflucan et par des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite, métabolisés par les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, doivent être surveillés (voir rubrique 4.5).

### Terfénadine

La coadministration de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour avec la terfénadine doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### Excipients

Diflucan poudre pour suspension buvable contient du saccharose. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose/galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Associations contre-indiquées

**Cisapride** : Des événements cardiaques ont été rapportés, notamment des torsades de pointes, chez des patients ayant reçu simultanément du fluconazole et du cisapride. Une étude contrôlée a démontré que l'administration concomitante de fluconazole 200 mg une fois par jour et de cisapride 20 mg quatre fois par jour entraînait une augmentation significative des taux plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QTc. L'administration concomitante de fluconazole et de cisapride est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Terfénadine : En raison de l'apparition de dysrythmies cardiaques graves dues à un allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités à la fois par des antifongiques azolés et de la terfénadine, des études d'interaction ont été conduites. Une étude a montré que l'administration de 200 mg de fluconazole par jour n'a pas conduit à un allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude avec 400 mg et 800 mg de fluconazole par jour a montré qu'une dose quotidienne supérieure ou égale à 400 mg de fluconazole augmente de façon significative la concentration plasmatique de la terfénadine si les deux médicaments sont pris de manière concomitante. L'association de la terfénadine et du fluconazole à des doses supérieures ou égales à 400 mg est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Pour des doses de fluconazole inférieures à 400 mg par jour, le patient devra être étroitement surveillé.

Astémizole : L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole peut diminuer la clairance de l'astémizole. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole qui en résulte peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et d'astémizole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Pimozide : Bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide peut entraîner une inhibition du métabolisme du pimozide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Quinidine : Bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine peut entraîner une inhibition du métabolisme de la quinidine. L'utilisation de quinidine a été associée à un allongement du QT et, dans de rares cas, à la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de quinidine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Erythromycine : L'utilisation concomitante de fluconazole et d'erythromycine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. La coadministration de fluconazole et d'erythromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Associations déconseillées :

Halofantrine : Le fluconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques d'halofantrine en raison d'un effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. Cette coadministration doit être évitée (voir rubrique 4.4).

#### Associations nécessitant des précautions d'emploi ou des ajustements posologiques :

##### Effet d'autres médicaments sur le fluconazole

Rifampicine : La prise concomitante de fluconazole et de rifampicine résulte en une baisse de l'ASC de 25 % et une réduction de la demi-vie de 20 % du fluconazole. Une augmentation de la posologie du fluconazole doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante avec la rifampicine.

Les études d'interaction ont montré que lorsque le fluconazole est administré par voie orale avec de la nourriture, de la cimétidine, des antiacides ou à la suite de l'irradiation corporelle totale pour greffe de moelle osseuse, aucune altération cliniquement significative de l'absorption du fluconazole n'a été observée.

##### Effet du fluconazole sur d'autres médicaments

Le fluconazole est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme 2C9 du CYP450 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19. Outre les interactions observées/documentées citées ci-dessous, il existe un risque d'augmentation des concentrations

plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C9 ou le CYP3A4 en cas d'administration concomitante avec le fluconazole. Par conséquent, ces associations doivent être administrées avec prudence et le patient doit être étroitement surveillé. L'effet inhibiteur du fluconazole sur les enzymes peut persister 4 à 5 jours après la fin du traitement par le fluconazole, en raison de la longue demi-vie ( $t_{1/2}$ ) du fluconazole (voir rubrique 4.3).

Alfentanil : Durant un traitement concomitant de fluconazole (400 mg) et d'alfentanil en administration intraveineuse (20 µg/kg) chez des volontaires sains, l'ASC<sub>10</sub> de l'alfentanil est multipliée par 2, probablement par inhibition du CYP3A4. Un ajustement de la posologie de l'alfentanil peut être nécessaire.

Amitriptyline, nortriptyline : Le fluconazole majore l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. La 5-nortriptyline et/ou la S-amitriptyline peuvent être mesurées lors de l'instauration des traitements et après une semaine de traitement concomitant. Il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie d'amitriptyline/nortriptyline.

Amphotéricine B : L'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B chez des souris infectées normales et immunodéprimées a montré les résultats suivants : un léger effet antifongique additif dans les infections systémiques à *C. albicans*, l'absence d'interaction dans les infections intracrâniennes à *Cryptococcus neoformans* et un antagonisme des deux médicaments dans les infections systémiques à *A. fumigatus*. La signification clinique des résultats obtenus dans ces études n'est pas connue.

Anticoagulants : Depuis la commercialisation, comme avec d'autres antifongiques azolés, des événements hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna) associés à des augmentations du taux de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la warfarine. Durant un traitement concomitant par le fluconazole et la warfarine, le taux de prothrombine a été prolongé jusqu'à 2 fois, ce qui est probablement dû à une inhibition du métabolisme de la warfarine par le CYP2C9. Le taux de prothrombine doit être étroitement surveillé chez les patients recevant des anticoagulants de type coumarinique de façon concomitante au fluconazole. Un ajustement de la posologie de la warfarine peut être nécessaire.

Benzodiazépines (à courte durée d'action). i.e. midazolam, triazolam : Après l'administration orale de midazolam, le fluconazole a entraîné des augmentations substantielles des concentrations de midazolam et des effets psychomoteurs. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole et de 7,5 mg de midazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du midazolam de respectivement 3,7 fois et 2,2 fois. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole par jour et de 0,25 mg de triazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du triazolam de respectivement 4,4 fois et 2,3 fois. Des effets renforcés et prolongés du triazolam ont été observés à l'association du traitement avec le fluconazole. Si le traitement concomitant par une benzodiazépine est nécessaire chez les patients traités par le fluconazole, il est nécessaire d'envisager une baisse de la dose de benzodiazépine et une surveillance étroite du patient.

Carbamazépine : Le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine et une augmentation de 30 % de la carbamazépine sérique a été observée. Il existe un risque de toxicité de la carbamazépine. Un ajustement de la posologie de la carbamazépine peut être nécessaire en fonction des mesures de sa concentration/de son effet.

Antagonistes des canaux calciques : Certains inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux antagonistes des canaux calciques. Une surveillance fréquente des événements indésirables est recommandée.

Célécoxib : Lors d'un traitement concomitant de fluconazole (200 mg par jour) et de célecoxib (200 mg), la C<sub>max</sub> et l'ASC du célecoxib ont augmenté de respectivement 68 % et 134 %. Une réduction de 50 % de la posologie du célecoxib peut être nécessaire chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole.

Cyclophosphamide : Le traitement associant le cyclophosphamide et le fluconazole entraîne une augmentation des taux sériques de bilirubine et de créatinine. Cette association peut être utilisée en tenant compte du risque d'augmentation de la bilirubinémie et de la créatininémie.

Fentanyl : Un cas mortel d'intoxication au fentanyl due à une interaction possible entre le fentanyl et le fluconazole a été rapporté. Par ailleurs, il a été montré chez des volontaires sains, que le fluconazole retardait de manière significative l'élimination du fentanyl. L'augmentation des concentrations de fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire. Les patients doivent être étroitement surveillés pour le risque potentiel de dépression respiratoire. Un ajustement posologique du fentanyl peut être nécessaire.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté en cas de prise concomitante de fluconazole et d'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, les symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et les concentrations de créatinine kinase doivent être surveillés. Le traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu si les concentrations de créatinine kinase augmentent significativement ou en cas de diagnostic ou de suspicion de myopathie/rhabdomyolyse.

Immunosuppresseurs (tels que ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus):

Ciclosporine : Le fluconazole augmente de manière significative la concentration et l'ASC de la ciclosporine. Un traitement concomitant de 200 mg par jour de fluconazole et de ciclosporine (2,7 mg / kg / jour) entraîne une augmentation de 1,8 fois l'ASC de la ciclosporine. Cette association peut être utilisée en diminuant la posologie de ciclosporine en fonction de la concentration en ciclosporine.

Évérolimus: Bien que non étudié *in vivo* ou *in vitro*, le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de l'évérolimus par inhibition du CYP3A4.

Sirolimus : Le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques de sirolimus, vraisemblablement par inhibition du métabolisme du sirolimus par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine P. Cette association peut être utilisée avec un ajustement de la posologie du sirolimus en fonction de son effet et de sa concentration.

Tacrolimus : Le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale par inhibition du métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 dans les intestins. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse. L'augmentation des taux de tacrolimus a été associée à une néphrotoxicité. La posologie du tacrolimus administré par voie orale doit être diminuée en fonction de la concentration de tacrolimus.

Losartan : Le fluconazole inhibe la conversion du losartan en son métabolite actif (E-31 74), responsable en grande partie de l'inhibition du récepteur de l'angiotensine II qui a lieu au cours d'un traitement par le losartan. Un contrôle continu de la tension artérielle chez les patients recevant cette association doit être effectué.

Méthadone : Le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de méthadone. Un ajustement de la posologie de méthadone peut être nécessaire.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : La  $C_{max}$  et l'ASC du flurbiprofène ont augmenté de 23 % et 81 % respectivement lors d'une coadministration avec le fluconazole *versus* une administration de flurbiprofène seul. De même, la  $C_{max}$  et l'ASC de l'isomère pharmacologiquement actif [S-(+)-ibuprofène] ont augmenté de respectivement 15 % et 82 % lors d'une coadministration de fluconazole et d'ibuprofène racémique (400 mg) *versus* une administration de l'ibuprofène racémique seul.

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux autres AINS qui sont métabolisés par le CYP2C9 (ex. naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Une surveillance fréquente des événements indésirables et de la toxicité liés aux AINS est recommandée. Un ajustement de la posologie des AINS peut être nécessaire.

Phénytoïne : Le fluconazole inhibe le métabolisme hépatique de la phénytoïne. L'administration concomitante et répétée de 200 mg de fluconazole et de 250 mg de phénytoïne par voie intraveineuse a conduit à une augmentation de l'ASC<sub>24</sub> de la phénytoïne de 75% et de la C<sub>min</sub> de 128%. En cas de coadministration, les concentrations sériques de phénytoïne doivent être surveillées afin d'éviter une toxicité de la phénytoïne.

Prednisone : Un transplanté hépatique recevant de la prednisone a développé une maladie d'Addison suite à l'arrêt d'un traitement de 3 mois par fluconazole. L'arrêt du fluconazole a probablement entraîné une augmentation de l'activité du CYP3A4, ayant pour conséquence une augmentation du métabolisme de la prednisone. Les patients recevant un traitement prolongé associant le fluconazole à la prednisone doivent être étroitement surveillés avec recherche des signes d'insuffisance surrénale à l'arrêt du fluconazole.

Rifabutine : Le fluconazole augmente les concentrations sériques de rifabutine, entraînant une augmentation de l'ASC de la rifabutine pouvant atteindre 80 %. Des cas d'uvéites ont été observés chez des patients traités par cette association. Chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la rifabutine, les symptômes de la toxicité de la rifabutine doivent faire l'objet d'une surveillance.

Saquinavir : Le fluconazole augmente l'ASC et la C<sub>max</sub> du saquinavir d'environ 50 % et de 55 % respectivement, suite à l'inhibition du métabolisme hépatique du saquinavir par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine- P. L'interaction avec le saquinavir / ritonavir n'a pas été étudiée et pourrait être plus marquée. Un ajustement de la posologie du saquinavir peut être nécessaire.

Sulfamides hypoglycémiants : Le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfamides hypoglycémiants oraux administrés de façon concomitante (ex., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Une surveillance étroite de la glycémie et une réduction appropriée de la posologie des sulfamides hypoglycémiants sont recommandées en cas de traitement concomitant.

Théophylline : Dans une étude d'interaction contrôlée versus placebo, l'administration de fluconazole à 200 mg pendant 14 jours a entraîné une baisse de 18 % de la clairance plasmatique moyenne de la théophylline. Les patients recevant de fortes doses de théophylline, ou présentant par ailleurs un risque accru de toxicité à la théophylline, doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité de la théophylline pendant le traitement par le fluconazole. Le traitement doit être modifié en cas de survenue de signes de toxicité.

Vinca-alcaloïdes : Bien qu'aucune étude n'ait été conduite, le fluconazole peut augmenter les taux plasmatiques des vinca-alcaloïdes (ex. vincristine et vinblastine) et entraîner une neurotoxicité, qui est peut être due à un effet inhibiteur sur le CYP3A4.

Vitamine A : D'après une observation chez un patient recevant de façon concomitante de l'acide all-trans-réthinoïque (forme acide de la vitamine A) et du fluconazole, des effets indésirables neurologiques sont apparus sous forme d'une pseudotumeur cérébrale, qui a disparu à l'arrêt du traitement par le fluconazole. Cette association peut être utilisée mais un risque de survenue d'effets indésirables neurologiques doit être pris en compte.

Voriconazole : (Inhibiteurs de CYP2C9 et CYP3A4) : L'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures le 1<sup>er</sup> jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1<sup>er</sup> jour, puis 200 mg toutes les 24 h pendant 4 jours) à 8 sujets mâles sains a conduit à une augmentation de la C<sub>max</sub> et ASC<sub>t</sub> du voriconazole en moyenne de respectivement 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) et 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). La réduction de la dose et / ou de la fréquence de voriconazole et de fluconazole qui aurait éliminé cet effet n'a pas été

établie. Une surveillance des événements indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé de manière séquentielle après le fluconazole.

Zidovudine : Le fluconazole augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la zidovudine de 84 % et 74 % respectivement en raison d'une diminution d'environ 45 % de la clairance de la zidovudine orale. La demi-vie de la zidovudine a de même été prolongée d'environ 128 % après administration concomitante de fluconazole. Les patients recevant cette association doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'effets indésirables liés à la zidovudine. Une réduction de la posologie de zidovudine peut être nécessaire.

Azithromycine : Une étude croisée randomisée, ouverte, en cross-over à trois séquences, conduite chez 18 sujets sains, a évalué l'effet d'une dose orale unique de 1 200 mg d'azithromycine sur la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 800 mg de fluconazole 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.

Contraceptifs oraux : Deux études pharmacocinétiques ont été menées avec des contraceptifs oraux combinés et des doses répétées de fluconazole. Aucun effet particulier sur les taux hormonaux n'a été constaté avec l'administration de 50 mg de fluconazole. Cependant la prise journalière de 200 mg de fluconazole a entraîné une hausse de l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 40 % et 24 % respectivement. Par conséquent, il est peu probable que des doses multiples de fluconazole à ces posologies aient une influence sur l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Des données sur quelques centaines de femmes enceintes traitées par des doses standard (<200 mg/jour) de fluconazole, administré en une seule prise ou en prises répétées pendant le premier trimestre, n'ont pas montré d'effets indésirables sur le fœtus.

De multiples anomalies congénitales ont été rapportées (incluant bradycéphalie, dysplasie auriculaire, fontanelles antérieures géantes, fémurs arqués et synostoses radio-humérales) chez les enfants dont les mères ont été traitées contre la coccidiomycose pendant une durée égale ou supérieure à trois mois à de fortes doses (400-800 mg par jour) de fluconazole. Le lien entre le fluconazole et ces effets n'est pas clair.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le traitement court par des doses standard de fluconazole ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Le fluconazole en traitement prolongé et/ou à fortes doses ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'infections potentiellement fatales.

##### Allaitement

Le fluconazole est excrété dans le lait à des concentrations inférieures à celles du plasma. L'allaitement peut être maintenu après l'administration d'une dose unique standard inférieure ou égale à 200 mg de fluconazole. L'allaitement est déconseillé après administration répétée ou de fortes doses de fluconazole.

##### Fertilité

Le fluconazole n'affecte pas la fertilité chez les rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3)

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de Diflucan sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent être prévenus du risque de survenue de crises d'épilepsie ou de vertiges (voir rubrique 4.8) pendant le traitement par Diflucan et il doit leur être recommandé de ne pas conduire ou d'utiliser des machines si ces symptômes apparaissent.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $>1/10$ ) sont les céphalées, douleurs abdominales, diarrhées, nausées vomissements, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine et éruption cutanée.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par Diflucan avec les fréquences suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1,000$  à  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  à  $<1/1,000$ ), très rare ( $<1/10,000$ ), inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Anémie	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie
<b>Affections du système immunitaire</b>			Anaphylaxie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Diminution de l'appétit	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie
<b>Affections psychiatriques</b>		Somnolence, insomnie	
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Crises d'épilepsie, paresthésie, étourdissements, altération du goût	Tremblements
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Vertiges	
<b>Affections cardiaques</b>			Torsade de pointes (voir rubrique 4.4), Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées	Constipation dyspepsie, flatulences, bouche sèche	
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Augmentation de l'alanine aminotransférase (voir rubrique 4.4), Augmentation de l'aspartate aminotransférase (voir rubrique 4.4), Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (voir rubrique 4.4)	Cholestase (voir rubrique 4.4), ictere (voir rubrique 4.4), Augmentation de la bilirubine (voir rubrique 4.4)	Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), nécrose hépatocellulaire (voir rubrique 4.4), hépatite (voir rubrique 4.4), lésion hépatocellulaire (voir rubrique 4.4)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Eruption cutanée (voir rubrique 4.4)	Eruption médicamenteuse (voir rubrique 4.4), urticaire (voir rubrique 4.4), prurit, hypersudation	Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (voir rubrique 4.4), syndrome de Stevens-Johnson (voir

			rubrique 4.4), pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4), dermatite exfoliative, angioedème, œdème de la face, alopecie
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Myalgie	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fatigue, malaise, asthénie, fièvre	

#### Population pédiatrique

La nature et l'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques observés pendant les essais cliniques pédiatriques, excluant l'indication dans la candidose génitale, sont comparables à celles observées chez l'adulte.

#### **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage avec Diflucan ont été rapportés et associés à des hallucinations et à un comportement paranoïaque.

En cas de surdosage, une prise en charge (avec traitement symptomatique et lavage gastrique si nécessaire) peut être adéquate.

Le fluconazole est largement éliminé dans les urines; une diurèse forcée augmenterait probablement le taux d'élimination. Une séance de trois heures d'hémodialyse diminue les taux plasmatiques d'environ 50%.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

##### Classification ATC

Classe pharmacothérapeutique: Antimycosiques à usage systémique, dérivé triazolé, code ATC: J02AC01.

##### Mode d'action

Le fluconazole est un agent antifongique triazolé. Son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation en 14 alpha du lanostérol médiée par le cytochrome P 450, une étape essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de stérols méthylés en 14-alpha est corrélée avec la perte subséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et pourrait être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Il a été montré que le fluconazole est plus sélectif vis-à-vis des enzymes à cytochrome P 450 fongiques que de divers systèmes enzymatiques à cytochrome P 450 chez les mammifères.

Le fluconazole, administré à la posologie de 50 mg par jour pendant 28 jours, n'a montré aucun effet sur les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes ou les concentrations de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le fluconazole à la posologie de 200 mg à 400 mg par jour n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse induite par l'ACTH chez des volontaires sains de sexe masculin. Les études d'interaction avec l'antipyrine montrent que des doses uniques ou répétées de fluconazole 50 mg n'influencent pas le métabolisme de l'antipyrine.

##### Sensibilité *in vitro*

*In vitro*, le fluconazole montre une activité antifongique vis-à-vis de la plupart des espèces les plus fréquentes de *Candida* (dont *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* présente un large spectre de sensibilité tandis que *C. krusei* est résistant au fluconazole.

Le fluconazole exerce également une activité *in vitro* vis-à-vis de *Cryptococcus neoformans* et de *Cryptococcus gattii* ainsi que vis-à-vis des moisissures endémiques *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* et *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Relation Pharmacocinétique/Pharmacodynamie (PK/PD)

Dans les études chez l'animal, une corrélation a été observée entre les valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et l'efficacité sur des mycoses expérimentales dues à *Candida* spp. Dans les études chez l'homme, une relation quasi linéaire 1/1 a été observée entre l'ASC et la dose de fluconazole. Il existe également une relation directe bien qu'imparfaite entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique favorable dans la candidose buccale et, dans une moindre mesure, dans la candidémie. Ce type de succès clinique est moins probable pour des infections dues à des souches présentant une CMI plus élevée au fluconazole.

#### Mécanisme(s) de résistance

Les espèces de *Candida* ont développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux antifongiques azolés. Les souches qui ont développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance présentent des CMI élevées au fluconazole, ce qui a une influence négative sur l'efficacité *in vivo* et chez l'homme.

Des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, souvent intrinsèquement résistantes au fluconazole (ex. *Candida krusei*), ont été rapportés. Ces cas peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif.

#### Concentrations critiques (selon l'EUCAST)

Sur la base des analyses des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), de la sensibilité *in vitro* et de la réponse clinique, l'EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) a établi des concentrations critiques de fluconazole pour les espèces de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007-version 2)). Ces concentrations critiques ont été réparties en concentrations critiques non liées à une espèce, qui ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et qui sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques, et en concentrations critiques liées à une espèce pour les espèces les plus fréquemment associées aux infections humaines. Ces concentrations critiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Antifongique	Concentrations critiques liées à une espèce (S $\leq$ /R $>$ )					Concentrations critiques non liées à une espèce <sup>A</sup> S $\leq$ /R $>$
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = sensible, R = résistant

A. = Les concentrations critiques non liées à une espèce ont été principalement déterminées sur la base des données PK/PD et elles sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques. Elles sont destinées à être utilisées uniquement pour les organismes qui n'ont pas de concentration critique spécifique.

-- = Tests de sensibilité non recommandés car l'espèce n'est pas une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

IE = Preuves insuffisantes que l'espèce en question est une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les formes orales et intraveineuses du fluconazole sont équivalentes du point de vue pharmacocinétique.

### Absorption

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et les taux plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) représentent plus de 90 % des taux atteints après l'administration intraveineuse. L'absorption orale n'est pas affectée par la prise alimentaire simultanée. Les concentrations plasmatiques maximales à jeun sont atteintes 30 minutes à 1 heure et demie après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Quatre-vingt-dix pour cent des taux à l'état d'équilibre sont atteints 4-5 jours après l'administration de doses quotidiennes uniques répétées. L'administration d'une dose de charge (au jour 1) égale au double de la dose habituelle permet aux taux plasmatiques d'approcher de 90 % des taux à l'état d'équilibre au jour 2.

### Distribution

Le volume de distribution apparent est proche du volume d'eau corporelle totale. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12 %).

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés. Les taux de fluconazole dans la salive et dans l'expectoration sont comparables aux taux plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les taux de fluconazole dans le LCR représentent environ 80 % des taux plasmatiques correspondants.

Des concentrations élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, l'épiderme et le derme et les glandes sudoripares eccrines. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. A la dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours a été de 73 µg/g et, 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g. A la dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée au jour 7 était de 23,4 µg/g et 7 jours après la seconde dose, elle était encore de 7,1 µg/g.

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois de traitement par 150 mg une fois par semaine a été de 4,05 µg/g dans les ongles sains et de 1,8 µg/g dans les ongles malades ; et le fluconazole était toujours mesurable dans les ongles 6 mois après la fin du traitement.

### Biotransformation

Le fluconazole n'est que faiblement métabolisé. Seuls 11 % d'une dose radioactive sont éliminés dans l'urine sous forme de métabolites. Le fluconazole est un inhibiteur sélectif des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19.

### Elimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. La principale voie d'élimination est rénale, environ 80 % de la dose administrée étant éliminés dans l'urine sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Aucun métabolite circulant n'a été mis en évidence.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet l'administration de doses uniques pour le traitement de la candidose vaginale, de doses uniques quotidiennes et de doses uniques hebdomadaires dans les autres indications.

### Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (avec un débit de filtration glomérulaire DFG < 20 ml/min), la demi-vie est passée de 30 à 98 heures. Une réduction de la dose est donc nécessaire. Le fluconazole est éliminé par hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Après une séance d'hémodialyse de 3 heures, environ 50 % du fluconazole sont éliminés du sang.

### Pharmacocinétique chez l'enfant

Les données pharmacocinétiques ont été évaluées chez 113 enfants ayant participé à 5 études ; 2 études à doses uniques, 2 études à doses répétées et 1 étude chez des prématurés. Les données d'une étude n'étaient

pas interprétables en raison de modifications de la formulation au cours de l'étude. Des données supplémentaires étaient disponibles, provenant d'une étude en usage compassionnel.

Après l'administration de 2-8 mg/kg de fluconazole à des enfants âgés de 9 mois à 15 ans, une ASC d'environ 38 µg.h/ml a été trouvée par unités de dose de 1 mg/kg. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du fluconazole a été comprise entre 15 et 18 heures et le volume de distribution a été d'environ 880 ml/kg après l'administration de doses répétées. Une demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole plus élevée, d'environ 24 heures, a été retrouvée après l'administration d'une dose unique. Cela est comparable à la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg IV à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge a été d'environ 950 ml/kg.

L'expérience du fluconazole chez le nouveau-né se limite à des études pharmacocinétiques chez des prématurés. L'âge moyen au moment de l'administration de la première dose était de 24 heures (extrêmes 9-36 heures) et le poids de naissance moyen était de 0,9 kg (extrêmes 0,75-1,10 kg) pour 12 prématurés d'âge gestationnel moyen d'environ 28 semaines. Sept patients ont terminé l'étude ; 5 perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole au maximum ont été administrées toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (heures) a été de 74 (extrêmes 44-185) au jour 1 et elle a diminué, avec le temps, à 53 (extrêmes 30-131) au jour 7 et à 47 (extrêmes 27-68) au jour 13. L'aire sous la courbe (µg.h/ml) a été de 271 (extrêmes 173-385) au jour 1 et elle a augmenté à 490 (extrêmes 292-734) au jour 7 et diminué à 360 (extrêmes 167-566) au jour 13. Le volume de distribution (ml/kg) a été de 1183 (extrêmes 1070-1470) au jour 1 et il a augmenté, avec le temps, à 1184 (extrêmes 510-2130) au jour 7 et à 1328 (extrêmes 1040-1680) au jour 13.

#### Pharmacocinétique chez le sujet âgé

Une étude pharmacocinétique a été conduite chez 22 sujets, âgés de 65 ans et plus, traités par une dose orale unique de 50 mg de fluconazole. Dix de ces patients recevaient simultanément des diurétiques. La  $C_{max}$  a été de 1,54 µg/ml et elle a été atteinte 1,3 heure après la prise. L'ASC moyenne a été de  $76,4 \pm 20,3$  µg.h/ml et la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 46,2 heures. Ces valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs correspondantes rapportées chez des volontaires sains jeunes de sexe masculin. La coadministration de diurétiques n'a modifié de manière significative ni l'ASC ni la  $C_{max}$ . De plus, les valeurs de la clairance de la créatinine (74 ml/min), du pourcentage de médicament retrouvé dans l'urine sous forme inchangée (0-24 h, 22 %) et de la clairance rénale du fluconazole (0,124 ml/min/kg) ont généralement été plus faibles chez les sujets âgés que chez les volontaires plus jeunes. L'altération de l'élimination du fluconazole chez les sujets âgés semble donc être liée à la réduction de la fonction rénale caractéristique de ce groupe.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des effets n'ont été observés dans des études non-cliniques qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

#### Cancérogenèse

Le fluconazole n'a pas montré de potentiel cancérogène chez des souris et des rats traités par voie orale pendant 24 mois à des doses de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/jour (environ 2-7 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités par 5 et 10 mg/kg/jour ont présenté une augmentation de l'incidence en adénomes hépatocellulaires.

#### Toxicité sur la reproduction

Le fluconazole n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles traités par voie orale à des doses quotidiennes de 5, 10 ou 20 mg/kg ou à des doses parentérales de 5, 25 ou 75 mg/kg. Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à 5 ou 10 mg/kg ; des augmentations des anomalies anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassinet rénal) et des retards d'ossification ont été observés aux doses de 25 et 50 mg/kg et plus. Aux doses comprises entre 80 mg/kg et 320 mg/kg, il y a eu une augmentation de la mortalité embryonnaire chez les rats et des anomalies fœtales à type de côtes déformées, fente palatine et ossification crânio-faciale anormale.

Le début de la parturition a été légèrement retardé à 20 mg/kg par voie orale et une dystocie ainsi qu'un prolongement de la parturition ont été observés chez quelques mères à 20 mg/kg et 40 mg/kg par voie intraveineuse. Les troubles de la parturition se sont traduits par une légère augmentation du nombre de petits mort-nés et une diminution de la survie des nouveau-nés à ces doses. Ces effets sur la parturition sont cohérents avec la propriété, spécifique de l'espèce, de diminuer le taux d'œstrogènes en cas de fortes doses de fluconazole. Ces effets hormonaux n'ont pas été observés chez les femmes traitées par le fluconazole (voir rubrique 5.1).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Saccharose  
Silice colloïdale anhydre  
Dioxyde de titane (E 171)  
Gomme xanthane  
Citrate de sodium  
Acide citrique anhydre  
Benzoate de sodium  
Essence naturelle d'orange (contenant de l'huile d'orange et de la maltodextrine)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

La durée de conservation de la poudre pour suspension buvable est de 24 mois.

La durée de conservation de la suspension reconstituée est de 28 jours.

Suspension reconstituée : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, ne pas congeler.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Poudre pour suspension buvable 10 mg/ml et 40 mg/ml (flacon de 60 ml): A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Poudre pour suspension buvable 10 mg/ml (flacon de 175 ml): A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Garder le flacon bien fermé.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 60 ml ou de 175 ml en polyéthylène haute densité (PEHD), avec un bouchon de sécurité en plastique ou un bouchon en aluminium fileté contenant une poudre blanche à blanc cassé pour suspension buvable, devenant une suspension blanche à blanc cassé au goût d'orange après reconstitution.

#### Diflucan et noms associés 10 mg/ml poudre pour suspension buvable:

Un flacon de 60 ml contient 24,4 g de poudre pour suspension buvable. Après reconstitution, le volume de la suspension est de 40 ml, donnant un volume utilisable de 35 ml.

Un flacon de 175 ml contient 67,1 g de poudre pour suspension buvable. Après reconstitution, le volume de la suspension est de 110 ml, donnant un volume utilisable de 100 ml.

#### Diflucan et noms associés 40 mg/ml poudre pour suspension buvable:

Un flacon de 60 ml contient 24,4 g de poudre pour suspension buvable. Après reconstitution, le volume de la suspension est de 40 ml, donnant un volume utilisable de 35 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Une cuillère mesure de 5 ml et/ou une seringue graduée de 5 ml avec un embout adapté à la seringue peuvent également être fournies avec le flacon de 60 ml.

Un godet doseur est fourni avec le flacon de 175 ml.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Instructions pour la reconstitution :

Après reconstitution, la suspension reconstituée sera une suspension blanche à blanc cassé au goût d'orange.

Pour le flacon de 60 ml :

1. Tapoter le flacon pour libérer la poudre.
2. Ajouter une petite quantité d'eau plate et agiter énergiquement. Ajouter de l'eau jusqu'au niveau marqué sur le flacon (cela équivaut à ajouter 24 ml d'eau).
3. Bien agiter pendant 1 à 2 minutes pour obtenir une suspension homogène.
4. Incrire la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 28 jours).

Pour le flacon de 175 ml : (Applicable seulement si commercialisé dans votre pays)

1. Tapoter le flacon pour libérer la poudre.
2. Mesurer 66 ml d'eau plate et ajouter l'eau dans le flacon.
3. Bien agiter pendant 1 à 2 minutes pour obtenir une suspension homogène.
4. Incrire la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 28 jours).

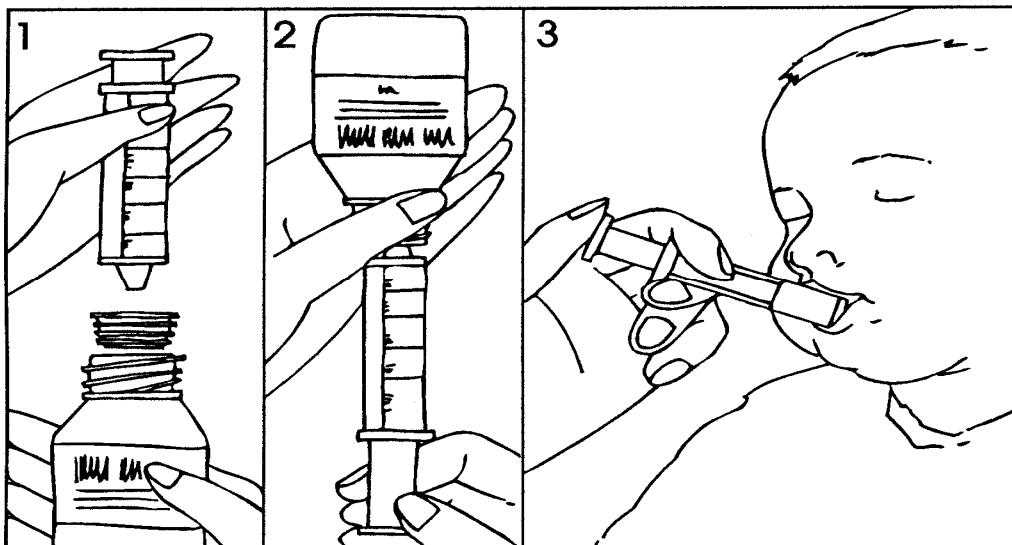
Mode d'emploi :

Bien agiter le flacon fermé avec la suspension reconstituée avant chaque utilisation.

Mode d'emploi de la seringue pédiatrique : (Applicable seulement si commercialisé dans votre pays)

Bien agiter la suspension préparée.

1. Ouvrir le flacon (bouchon de sécurité) ;
2. Enfoncer l'embout adapté à la seringue dans le goulot du flacon (1, 2 - voir Figure 1) ;
3. Retourner le flacon et la seringue et prélever la quantité prescrite par le médecin (Figure 2). Les graduations sur la seringue sont indiquées en ml.  
La posologie quotidienne maximale chez les adultes ne doit pas être dépassée chez les enfants (voir rubrique 4.2)
4. Détacher la seringue du flacon ;
5. Pour les petits enfants, le médicament peut être administré directement dans la bouche au moyen de la seringue. Maintenir l'enfant en position debout pendant l'administration; diriger la seringue vers l'intérieur de la joue et injecter la suspension lentement dans la bouche de l'enfant (Figure 3). Pour les grands enfants, la quantité prélevée peut d'abord être transférée dans une cuillère pour ensuite être bue par l'enfant ;
6. Nettoyer la seringue après usage ;
7. Refermer le flacon avec le capuchon de sécurité ; laisser l'embout en place.



Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.  
Toute suspension restante doit être éliminée dans les 28 jours suivant la reconstitution.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir l'Annexe I – A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[A compléter au niveau national].

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {nom de l'Etat membre/de l'Agence} [A compléter au niveau national].

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diflucan et noms associés (voir annexe I) 2 mg/ml solution pour perfusion  
[voir Annexe I – A compléter au niveau national]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque solution pour perfusion de 25 ml contient 50 mg de fluconazole  
Chaque solution pour perfusion de 50 ml contient 100 mg de fluconazole  
Chaque solution pour perfusion de 100 ml contient 200 mg de fluconazole  
Chaque solution pour perfusion de 200 ml contient 400 mg de fluconazole.

Chaque ml contient 2 mg de fluconazole.

Excipient: chaque ml contient aussi 9 mg de chlorure de sodium (équivalent à 0,154 mmol de sodium)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution limpide, incolore, sans particules visibles.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Diflucan est indiqué dans les infections fongiques suivantes (voir rubrique 5.1).

Diflucan est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :

- La méningite à cryptococoques (voir rubrique 4.4).
- La coccidioïdomycose (voir rubrique 4.4).
- Les candidoses invasives.
- Les candidoses des muqueuses, y compris les candidoses oropharyngées, œsophagiennes, la candidurie et les candidoses cutanéo-muqueuses chroniques.
- Les candidoses buccales atrophiques chroniques (douleurs résultant du port d'une prothèse dentaire) lorsque l'hygiène dentaire ou un traitement local sont insuffisants.

Diflucan est indiqué chez l'adulte dans la prophylaxie de :

- Récidive de la méningite à cryptococoques chez les patients présentant un risque élevé de rechute.
- Récidive de la candidose oropharyngée ou œsophagienne chez les patients infectés par le VIH et qui présentent un risque élevé de rechute.
- Prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients avec une neutropénie prolongée (comme les patients atteints de tumeurs hématologiques malignes traités par chimiothérapie ou les patients recevant une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1)).

Diflucan est indiqué chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents, âgés de 0 à 17 ans :

Diflucan est utilisé pour le traitement des candidoses des muqueuses (oropharyngées, œsophagiennes), des candidoses invasives, des méningites à cryptococoques et pour la prophylaxie des infections à

*Candida* chez les patients immunodéprimés. Diflucan peut être utilisé comme traitement d'entretien pour prévenir les récidives de la méningite à cryptocques chez les enfants présentant un risque élevé de rechute (voir rubrique 4.4).

Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et des autres examens biologiques ; cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La dose devra être basée sur la nature et la sévérité de l'infection fongique. Le traitement des infections nécessitant des administrations répétées doit être poursuivi jusqu'à ce que les paramètres cliniques ou les analyses de laboratoire indiquent que l'infection fongique active a régressé. Une période inadéquate de traitement peut entraîner la récidive de l'infection active.

##### Adultes

<b>Indications</b>		<b>Posologie</b>	<b>Recommandation</b>
<b>Cryptococcose</b>	- Traitement des méningites à cryptocques.	Dose de charge : 400 mg le premier jour Dose suivante : 200 mg à 400 mg par jour	Habituellement d'au moins 6 à 8 semaines. Dans les infections menaçant le pronostic vital, la dose quotidienne peut être augmentée à 800 mg.
	- Traitement d'entretien pour prévenir une rechute de méningite à cryptocques chez les patients avec un risque élevé de récidive.	200 mg par jour	Durée indéterminée à une dose quotidienne de 200 mg.
<b>Coccidioïdomycose</b>		200 mg à 400 mg	11 mois jusqu'à 24 mois ou plus, en fonction du patient. Une dose de 800 mg par jour peut être envisagée pour certaines infections et notamment en cas d'atteinte méningée.
<b>Candidose invasive</b>		Dose de charge : 800 mg le premier jour Dose suivante : 400 mg par jour	En règle générale, la durée recommandée du traitement de la candidémie est de 2 semaines après le premier résultat d'hémoculture négatif et après la résolution des signes et symptômes attribuables à la candidémie.

<b>Traitement de la candidose des muqueuses</b>	- Candidose oropharyngée	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le premier jour Dose suivante : 100 mg à 200 mg par jour	7 à 21 jours (jusqu'à la rémission de la candidose oropharyngée). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
	- Candidose œsophagienne	Dose de charge : 200 mg à 400 mg le premier jour Dose suivante : 100 mg à 200 mg par jour	14 à 30 jours (jusqu'à la rémission de la candidose œsophagienne). Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
	- Candidurie	200 mg à 400 mg par jour	7 à 21 jours. Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
	- Candidose atrophique chronique	50 mg par jour	14 jours.
	- Candidose cutanéo-muqueuse chronique	50 mg à 100 mg par jour	Jusqu'à 28 jours. Périodes plus longues en fonction de la sévérité de l'infection et de l'immunosuppression sous-jacente et de l'infection.
<b>Prévention de rechute d'une candidose des muqueuses chez les patients infectés par le VIH présentant un haut risque de récidive</b>	- Candidose oropharyngée	100 mg à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine.	Période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.
	- Candidose œsophagienne	100 mg à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine.	Période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.
<b>Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients atteint de neutropénie prolongée</b>		200 mg à 400 mg	Le traitement doit débuter plusieurs jours avant le début de la neutropénie induite et se poursuivre 7 jours après la résolution de la neutropénie (taux de neutrophiles supérieur à 1000 cellules par mm <sup>3</sup> ).

## Populations particulières

### *Sujets âgés*

La posologie doit être ajustée sur la base de la fonction rénale (voir « *Insuffisance rénale* »).

### *Insuffisance rénale*

Diflucan est principalement éliminé dans l'urine sous forme inchangée. Lors du traitement à dose unique, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Chez les patients (y compris les enfants) présentant une altération de la fonction rénale qui recevront des doses répétées de fluconazole, une dose initiale de 50 mg à 400 mg doit être administrée, en fonction de la posologie normale recommandée dans l'indication concernée. Après cette dose de charge initiale, la dose quotidienne (selon l'indication) doit être ajustée selon le tableau suivant :

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

Les patients en dialyse régulière doivent recevoir 100% de la dose recommandée après chaque dialyse; les jours de non-dialyse, les patients doivent recevoir une dose réduite en fonction de leur clairance de la créatinine.

### *Insuffisance hépatique*

Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées, le fluconazole doit donc être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### Population pédiatrique

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

Comme dans les infections similaires chez l'adulte, la durée du traitement est basée sur la réponse clinique et mycologique. Diflucan est administré en une prise unique quotidienne.

Chez les patients pédiatriques qui présentent une altération de la fonction rénale, voir la posologie à la rubrique “*Insuffisance rénale*”. La pharmacocinétique du fluconazole n'a pas été étudiée dans la population pédiatrique présentant une insuffisance rénale (pour les « nouveau-nés à terme » qui présentent souvent une immaturité rénale primaire, veuillez voir ci-dessous).

*Nourrissons, jeunes enfants et enfants (âgés de 28 jours à 11 ans) :*

<b>Indication</b>	<b>Posologie</b>	<b>Recommandations</b>
- Candidose des muqueuses	Dose initiale : 6 mg/kg Dose suivante : 3 mg/kg par jour	La dose initiale peut être utilisée le premier jour afin d'atteindre plus rapidement les taux à l'état d'équilibre
- Candidose invasive - Méningite à cryptococoques	Dose : 6 à 12 mg/kg par jour	En fonction de la sévérité de la maladie

- Traitement d'entretien pour prévenir les rechutes de la méningite à cryptocoques chez les enfants présentant un risque élevé de récidive.	Dose : 6 mg/kg par jour	En fonction de la sévérité de la maladie
- Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients immunodéprimés	Dose : 3 à 12 mg/kg par jour	En fonction de l'importance et de la durée de la neutropénie induite (voir posologie chez l'adulte)

*Adolescents (âgés de 12 à 17 ans) :*

Le prescripteur déterminera la posologie la plus appropriée (adultes ou enfants) en fonction du poids et du développement pubère de l'adolescent. Les données cliniques indiquent que les enfants ont une clairance du fluconazole plus élevée que celle observée chez les adultes. Une dose de 100, 200 et 400 mg chez l'adulte correspond à une dose de 3, 6 et 12 mg/kg chez l'enfant pour obtenir une exposition systémique comparable.

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

Les nouveau-nés éliminent lentement le fluconazole. On dispose de peu de données pharmacocinétiques à l'appui de cette posologie chez les nouveau-nés à terme (voir rubrique 5.2).

<b>Groupe d'âge</b>	<b>Posologie</b>	<b>Recommandations</b>
Nouveau-né à terme (0 à 14 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, jeunes enfants et enfants doit être administrée toutes les 72 heures	Une posologie maximale de 12 mg/kg toutes les 72 heures ne doit pas être dépassée
Nouveau-né à terme (15 à 27 jours)	La même dose en mg/kg que pour les nourrissons, jeunes enfants et enfants doit être administrée toutes les 48 heures	Une posologie maximale de 12 mg/kg toutes les 48 heures ne doit pas être dépassée

Mode d'administration

Diflucan peut être administré soit par voie orale soit par perfusion intraveineuse, la voie d'administration dépendant de l'état clinique du patient. Lors du passage de la voie intraveineuse à la voie orale, ou *vice versa*, il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne.

La perfusion intraveineuse doit être administrée à une vitesse ne dépassant pas 10 ml/minute. Diflucan est formulé dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), chaque dose de 200 mg (flacon de 100 ml) contenant 15 mmol de  $\text{Na}^+$  et 15 mmol de  $\text{Cl}^-$ . Etant donné que Diflucan se présente sous forme d'une solution diluée dans du chlorure de sodium, il faudra veiller à la vitesse d'administration de la solution chez les patients nécessitant une restriction sodique ou hydrique.

Pour les instructions relatives à la manipulation du produit, voir rubrique 6.6.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérives azolés, ou à des excipients (voir rubrique 6.1).

La coadministration avec la terfénadine est contre-indiquée chez les patients traités par Diflucan à doses répétées supérieures ou égales à 400 mg par jour sur la base des résultats d'une étude d'interaction à doses répétées. La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 tels que cisapride, astémizole, pimozide, quinidine et érythromycine est contre-indiquée chez les patients traités par le fluconazole (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### *Tinea capititis*

Le fluconazole a été étudié pour le traitement de *tinea capititis* chez l'enfant. Il a montré ne pas être supérieur à la griséofulvine avec un taux de succès global inférieur à 20%. Par conséquent, Diflucan ne doit pas être utilisé pour traiter la teigne du cuir chevelu (*tinea capititis*).

##### Cryptococcose

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement de la cryptococcose sur d'autres sites (par exemple la cryptococcose respiratoire et cutanée) sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques.

##### Mycoses endémiques profondes

Les preuves de l'efficacité du fluconazole dans le traitement d'autres formes de mycoses endémiques comme la *paracoccidioidomycose*, la *sporotrichose* et l'*histoplasmosse lymphocutanées* sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques spécifiques.

##### Système rénal

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

##### Système hépatobiliaire

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Diflucan est associé à de rares cas de toxicité hépatique grave parfois mortelle, principalement chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes graves. Dans les cas d'hépatotoxicité associée au fluconazole, aucune relation avec la dose totale quotidienne, la durée du traitement, le sexe ou l'âge des patients n'a été mise en évidence. L'hépatotoxicité associée au fluconazole est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Les patients qui présentent des anomalies des tests de la fonction hépatique pendant le traitement par fluconazole doivent être étroitement surveillés pour éviter la survenue d'une atteinte hépatique plus grave. Le patient doit être informé des symptômes suggérant des effets hépatiques graves (asthénie importante, anorexie, nausées persistantes, vomissements et ictere). Le traitement par le fluconazole doit être immédiatement interrompu et le patient doit consulter un médecin.

##### Système cardiovasculaire

Certains dérivés azolés, y compris le fluconazole, sont associés à l'allongement de l'intervalle QT sur l'electrocardiogramme. Depuis la commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été observés chez des patients traités par Diflucan. Ces cas incluent des patients gravement malades avec des facteurs de risque confondants multiples, comme une cardiopathie structurelle, des anomalies électrolytiques et des associations médicamenteuses susceptibles d'y contribuer.

Diflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions proarhythmogènes potentielles. La coadministration avec d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) 3A4 est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### Halofantrine

Il a été démontré que l'halofantrine allonge l'intervalle QTc à la dose thérapeutique recommandée et est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante du fluconazole et de l'halofantrine est donc déconseillée (voir rubrique 4.5).

### Réactions dermatologiques

De rares cas de réactions cutanées exfoliatives, comme le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportés pendant le traitement avec le fluconazole. Les patients atteints du SIDA sont plus à risque de développer des réactions cutanées sévères avec de nombreux médicaments. Si une éruption cutanée, que l'on considère imputable au fluconazole, apparaît chez un patient traité pour une infection fongique superficielle, le traitement devra être arrêté. Si des patients avec des infections fongiques invasives ou systémiques développent une éruption cutanée, ils devront être étroitement surveillés et le fluconazole devra être interrompu si des lésions *bulleuses* ou si un *érythème multiforme* apparaissent.

### Hypersensibilité

Dans de rares cas une réaction anaphylactique a été rapportée (voir rubrique 4.3).

### Cytochrome P450

Le fluconazole est un inhibiteur puissant du CYP2C9 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur du CYP2C19. Les patients traités simultanément par Diflucan et par des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite, métabolisés par les CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, doivent être surveillés (voir rubrique 4.5).

### Terfénadine

La coadministration de fluconazole à des doses inférieures à 400 mg par jour avec la terfénadine doit être étroitement surveillée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

### Excipients

Ce médicament contient 0,154 mmol de sodium par ml. Cela est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Associations contre-indiquées

Cisapride : Des événements cardiaques ont été rapportés, notamment des torsades de pointes, chez des patients ayant reçu simultanément du fluconazole et du cisapride. Une étude contrôlée a démontré que l'administration concomitante de fluconazole 200 mg une fois par jour et de cisapride 20 mg quatre fois par jour entraînait une augmentation significative des taux plasmatiques de cisapride et un allongement de l'intervalle QTc. L'administration concomitante de fluconazole et de cisapride est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Terfénadine : En raison de l'apparition de dysrythmies cardiaques graves dues à un allongement de l'intervalle QTc chez les patients traités à la fois par des antifongiques azolés et de la terfénadine, des études d'interaction ont été conduites. Une étude a montré que l'administration de 200 mg de fluconazole par jour n'a pas conduit à un allongement de l'intervalle QTc. Une autre étude avec 400 mg et 800 mg de fluconazole par jour a montré qu'une dose quotidienne supérieure ou égale à 400 mg de fluconazole augmente de façon significative la concentration plasmatique de la terfénadine si les deux médicaments sont pris de manière concomitante. L'association de la terfénadine et du fluconazole à des doses supérieures ou égales à 400 mg est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Pour des doses de fluconazole inférieures à 400 mg par jour, le patient devra être étroitement surveillé.

Astémizole : L'administration concomitante de fluconazole et d'astémizole peut diminuer la clairance de l'astémizole. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole qui en résulte peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et d'astémizole est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Pimozide : Bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de pimozide peut entraîner une inhibition du métabolisme du pimozide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement du QT et, dans de rares cas, la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de pimozide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Quinidine : Bien qu'elle n'ait pas été étudiée *in vitro* ou *in vivo*, l'administration concomitante de fluconazole et de quinidine peut entraîner une inhibition du métabolisme de la quinidine. L'utilisation de quinidine a été associée à un allongement du QT et, dans de rares cas, à la survenue de torsades de pointes. La coadministration de fluconazole et de quinidine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Erythromycine : L'utilisation concomitante de fluconazole et d'érythromycine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. La coadministration de fluconazole et d'érythromycine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Associations déconseillées :

Halofantrine : Le fluconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques d'halofantrine en raison d'un effet inhibiteur sur le CYP3A4. L'utilisation concomitante de fluconazole et d'halofantrine peut potentiellement majorer le risque de cardiotoxicité (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes) et, par conséquent, de mort subite cardiaque. Cette coadministration doit être évitée (voir rubrique 4.4).

#### Associations nécessitant des précautions d'emploi ou des ajustements posologiques :

##### Effet d'autres médicaments sur le fluconazole

Rifampicine : La prise concomitante de fluconazole et de rifampicine résulte en une baisse de l'ASC de 25 % et une réduction de la demi-vie de 20 % du fluconazole. Une augmentation de la posologie du fluconazole doit être envisagée en cas d'utilisation concomitante avec la rifampicine.

Les études d'interaction ont montré que lorsque le fluconazole est administré par voie orale avec de la nourriture, de la cimétidine, des antiacides ou à la suite de l'irradiation corporelle totale pour greffe de moelle osseuse, aucune altération cliniquement significative de l'absorption du fluconazole n'a été observée.

##### Effet du fluconazole sur d'autres médicaments

Le fluconazole est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme 2C9 du CYP450 et un inhibiteur modéré du CYP3A4. Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19. Outre les interactions observées/documentées citées ci-dessous, il existe un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C9 ou le CYP3A4 en cas d'administration concomitante avec le fluconazole. Par conséquent, ces associations doivent être administrées avec prudence et le patient doit être étroitement surveillé. L'effet inhibiteur du fluconazole sur les enzymes peut persister 4 à 5 jours après la fin du traitement par le fluconazole, en raison de la longue demi-vie ( $t_{1/2}$ ) du fluconazole (voir rubrique 4.3).

Alfentanil : Durant un traitement concomitant de fluconazole (400 mg) et d'alfentanil en administration intraveineuse (20 µg/kg) chez des volontaires sains, l'ASC<sub>10</sub> de l'alfentanil est multipliée par 2, probablement par inhibition du CYP3A4. Un ajustement de la posologie de l'alfentanil peut être nécessaire.

Amitriptyline, nortriptyline : Le fluconazole majore l'effet de l'amitriptyline et de la nortriptyline. La 5-nortriptyline et/ou la S-amitriptyline peuvent être mesurées lors de l'instauration des traitements et après une semaine de traitement concomitant. Il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie d'amitriptyline/nortriptyline.

Amphotéricine B : L'administration concomitante de fluconazole et d'amphotéricine B chez des souris infectées normales et immunodéprimées a montré les résultats suivants : un léger effet antifongique additif dans les infections systémiques à *C. albicans*, l'absence d'interaction dans les infections intracrâniennes à *Cryptococcus neoformans* et un antagonisme des deux médicaments dans les infections systémiques à *A. fumigatus*. La signification clinique des résultats obtenus dans ces études n'est pas connue.

Anticoagulants : Depuis la commercialisation, comme avec d'autres antifongiques azolés, des événements hémorragiques (ecchymoses, épistaxis, saignements gastro-intestinaux, hématurie et méléna) associés à des augmentations du taux de prothrombine ont été rapportés chez des patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la warfarine. Durant un traitement concomitant par le fluconazole et la warfarine, le taux de prothrombine a été prolongé jusqu'à 2 fois, ce qui est probablement dû à une inhibition du métabolisme de la warfarine par le CYP2C9. Le taux de prothrombine doit être étroitement surveillé chez les patients recevant des anticoagulants de type coumarinique de façon concomitante au fluconazole. Un ajustement de la posologie de la warfarine peut être nécessaire.

Benzodiazépines (à courte durée d'action) i.e. midazolam, triazolam : Après l'administration orale de midazolam, le fluconazole a entraîné des augmentations substantielles des concentrations de midazolam et des effets psychomoteurs. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole et de 7,5 mg de midazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du midazolam de respectivement 3,7 fois et 2,2 fois. La prise concomitante de 200 mg de fluconazole par jour et de 0,25 mg de triazolam par voie orale a augmenté l'ASC et la demi-vie du triazolam de respectivement 4,4 fois et 2,3 fois. Des effets renforcés et prolongés du triazolam ont été observés à l'association du traitement avec le fluconazole. Si le traitement concomitant par une benzodiazépine est nécessaire chez les patients traités par le fluconazole, il est nécessaire d'envisager une baisse de la dose de benzodiazépine et une surveillance étroite du patient.

Carbamazépine : Le fluconazole inhibe le métabolisme de la carbamazépine et une augmentation de 30 % de la carbamazépine sérique a été observée. Il existe un risque de toxicité de la carbamazépine. Un ajustement de la posologie de la carbamazépine peut être nécessaire en fonction des mesures de sa concentration/de son effet.

Antagonistes des canaux calciques : Certains inhibiteurs calciques (nifédipine, isradipine, amlodipine, vérapamil et félodipine) sont métabolisés par le CYP3A4. Le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux antagonistes des canaux calciques. Une surveillance fréquente des événements indésirables est recommandée.

Célécoxib : Lors d'un traitement concomitant de fluconazole (200 mg par jour) et de célecoxib (200 mg), la  $C_{max}$  et l'ASC du célecoxib ont augmenté de respectivement 68 % et 134 %. Une réduction de 50 % de la posologie du célecoxib peut être nécessaire chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole.

Cyclophosphamide : Le traitement associant le cyclophosphamide et le fluconazole entraîne une augmentation des taux sériques de bilirubine et de créatinine. Cette association peut être utilisée en tenant compte du risque d'augmentation de la bilirubinémie et de la créatininémie.

Fentanyl : Un cas mortel d'intoxication au fentanyl due à une interaction possible entre le fentanyl et le fluconazole a été rapporté. Par ailleurs, il a été montré chez des volontaires sains, que le fluconazole retardait de manière significative l'élimination du fentanyl. L'augmentation des concentrations de fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire. Les patients doivent être étroitement surveillés pour le risque potentiel de dépression respiratoire. Un ajustement posologique du fentanyl peut être nécessaire.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse est augmenté en cas de prise concomitante de fluconazole et d'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, les symptômes de myopathie et de rhabdomyolyse et les

concentrations de créatinine kinase doivent être surveillés. Le traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu si les concentrations de créatinine kinase augmentent significativement ou en cas de diagnostic ou de suspicion de myopathie/rhabdomyolyse.

Immunosuppresseurs (tels que ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus):

Ciclosporine : Le fluconazole augmente de manière significative la concentration et l'ASC de la ciclosporine. Un traitement concomitant de 200 mg par jour de fluconazole et de ciclosporine (2,7 mg / kg / jour) entraîne une augmentation de 1,8 fois l'ASC de la ciclosporine. Cette association peut être utilisée en diminuant la posologie de ciclosporine en fonction de la concentration en ciclosporine.

Évérolimus: Bien que non étudié *in vivo* ou *in vitro*, le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de l'évérolimus par inhibition du CYP3A4.

Sirolimus : Le fluconazole augmente les concentrations plasmatiques de sirolimus, vraisemblablement par inhibition du métabolisme du sirolimus par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine P. Cette association peut être utilisée avec un ajustement de la posologie du sirolimus en fonction de son effet et de sa concentration.

Tacrolimus : Le fluconazole peut augmenter jusqu'à 5 fois les concentrations sériques du tacrolimus administré par voie orale par inhibition du métabolisme du tacrolimus par le CYP3A4 dans les intestins. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée lorsque le tacrolimus est administré par voie intraveineuse. L'augmentation des taux de tacrolimus a été associée à une néphrotoxicité. La posologie du tacrolimus administré par voie orale doit être diminuée en fonction de la concentration de tacrolimus.

Losartan : Le fluconazole inhibe la conversion du losartan en son métabolite actif (E-31 74), responsable en grande partie de l'inhibition du récepteur de l'angiotensine II qui a lieu au cours d'un traitement par le losartan. Un contrôle continu de la tension artérielle chez les patients recevant cette association doit être effectué.

Méthadone : Le fluconazole peut augmenter les concentrations sériques de méthadone. Un ajustement de la posologie de méthadone peut être nécessaire.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : La  $C_{max}$  et l'ASC du flurbiprofène ont augmenté de 23 % et 81 % respectivement lors d'une coadministration avec le fluconazole *versus* une administration de flurbiprofène seul. De même, la  $C_{max}$  et l'ASC de l'isomère pharmacologiquement actif [S-(+)-ibuprofène] ont augmenté de respectivement 15 % et 82 % lors d'une coadministration de fluconazole et d'ibuprofène racémique (400 mg) *versus* une administration de l'ibuprofène racémique seul.

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite, le fluconazole peut potentiellement augmenter l'exposition systémique aux autres AINS qui sont métabolisés par le CYP2C9 (ex. naproxène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac). Une surveillance fréquente des événements indésirables et de la toxicité liés aux AINS est recommandée. Un ajustement de la posologie des AINS peut être nécessaire.

Phénytoïne : Le fluconazole inhibe le métabolisme hépatique de la phénytoïne. L'administration concomitante et répétée de 200 mg de fluconazole et de 250 mg de phénytoïne par voie intraveineuse a conduit à une augmentation de l'ASC<sub>24</sub> de la phénytoïne de 75% et de la  $C_{min}$  de 128%. En cas de coadministration, les concentrations sériques de phénytoïne doivent être surveillées afin d'éviter une toxicité de la phénytoïne.

Prednisone : Un transplanté hépatique recevant de la prednisone a développé une maladie d'Addison suite à l'arrêt d'un traitement de 3 mois par fluconazole. L'arrêt du fluconazole a probablement entraîné une augmentation de l'activité du CYP3A4, ayant pour conséquence une augmentation du métabolisme de la

prednisone. Les patients recevant un traitement prolongé associant le fluconazole à la prednisone doivent être étroitement surveillés avec recherche des signes d'insuffisance surrénale à l'arrêt du fluconazole.

Rifabutine : Le fluconazole augmente les concentrations sériques de rifabutine, entraînant une augmentation de l'ASC de la rifabutine pouvant atteindre 80 %. Des cas d'uvéites ont été observés chez des patients traités par cette association. Chez les patients recevant de façon concomitante du fluconazole et de la rifabutine, les symptômes de la toxicité de la rifabutine doivent faire l'objet d'une surveillance.

Saquinavir : Le fluconazole augmente l'ASC et la  $C_{max}$  du saquinavir d'environ 50 % et de 55 % respectivement, suite à l'inhibition du métabolisme hépatique du saquinavir par le CYP3A4 et par inhibition de la glycoprotéine- P. L'interaction avec le saquinavir / ritonavir n'a pas été étudiée et pourrait être plus marquée. Un ajustement de la posologie du saquinavir peut être nécessaire.

Sulfamides hypoglycémiants : Le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfamides hypoglycémiants oraux administrés de façon concomitante (ex., chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) chez des volontaires sains. Une surveillance étroite de la glycémie et une réduction appropriée de la posologie des sulfamides hypoglycémiants sont recommandées en cas de traitement concomitant.

Théophylline : Dans une étude d'interaction contrôlée versus placebo, l'administration de fluconazole à 200 mg pendant 14 jours a entraîné une baisse de 18 % de la clairance plasmatique moyenne de la théophylline. Les patients recevant de fortes doses de théophylline, ou présentant par ailleurs un risque accru de toxicité à la théophylline, doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité de la théophylline pendant le traitement par le fluconazole. Le traitement doit être modifié en cas de survenue de signes de toxicité.

Vinca-alcaloïdes : Bien qu'aucune étude n'ait été conduite, le fluconazole peut augmenter les taux plasmatiques des vinca-alcaloïdes (ex. vincristine et vinblastine) et entraîner une neurotoxicité, qui est peut être due à un effet inhibiteur sur le CYP3A4.

Vitamine A : D'après une observation chez un patient recevant de façon concomitante de l'acide all-trans-réthinoïque (forme acide de la vitamine A) et du fluconazole, des effets indésirables neurologiques sont apparus sous forme d'une pseudotumeur cérébrale, qui a disparu à l'arrêt du traitement par le fluconazole. Cette association peut être utilisée mais un risque de survenue d'effets indésirables neurologiques doit être pris en compte.

Voriconazole : (Inhibiteurs de CYP2C9 et CYP3A4) : L'administration concomitante de voriconazole par voie orale (400 mg toutes les 12 heures le 1<sup>er</sup> jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1<sup>er</sup> jour, puis 200 mg toutes les 24 h pendant 4 jours) à 8 sujets mâles sains a conduit à une augmentation de la  $C_{max}$  et ASC<sub>t</sub> du voriconazole en moyenne de respectivement 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) et 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). La réduction de la dose et / ou de la fréquence de voriconazole et de fluconazole qui aurait éliminé cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des événements indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé de manière séquentielle après le fluconazole.

Zidovudine : Le fluconazole augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la zidovudine de 84 % et 74 % respectivement en raison d'une diminution d'environ 45 % de la clairance de la zidovudine orale. La demi-vie de la zidovudine a de même été prolongée d'environ 128 % après administration concomitante de fluconazole. Les patients recevant cette association doivent être surveillés afin de détecter l'apparition d'effets indésirables liés à la zidovudine. Une réduction de la posologie de zidovudine peut être nécessaire.

Azithromycine : Une étude croisée randomisée, ouverte, en cross-over à trois séquences, conduite chez 18 sujets sains, a évalué l'effet d'une dose orale unique de 1 200 mg d'azithromycine sur la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 800 mg de fluconazole 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.

Contraceptifs oraux : Deux études pharmacocinétiques ont été menées avec des contraceptifs oraux combinés et des doses répétées de fluconazole. Aucun effet particulier sur les taux hormonaux n'a été constaté avec l'administration de 50 mg de fluconazole. Cependant la prise journalière de 200 mg de fluconazole a entraîné une hausse de l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 40 % et 24 % respectivement. Par conséquent, il est peu probable que des doses multiples de fluconazole à ces posologies aient une influence sur l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Des données sur quelques centaines de femmes enceintes traitées par des doses standard (<200 mg/jour) de fluconazole, administré en une seule prise ou en prises répétées pendant le premier trimestre, n'ont pas montré d'effets indésirables sur le fœtus.

De multiples anomalies congénitales ont été rapportées (incluant bradycéphalie, dysplasie auriculaire, fontanelles antérieures géantes, fémurs arqués et synostoses radio-humérales) chez les enfants dont les mères ont été traitées contre la coccidioïdomycose pendant une durée égale ou supérieure à trois mois à de fortes doses (400-800 mg par jour) de fluconazole. Le lien entre le fluconazole et ces effets n'est pas clair.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le traitement court par des doses standard de fluconazole ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Le fluconazole en traitement prolongé et/ou à fortes doses ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'infections potentiellement fatales.

##### Allaitement

Le fluconazole est excrété dans le lait à des concentrations inférieures à celles du plasma. L'allaitement peut être maintenu après l'administration d'une dose unique standard inférieure ou égale à 200 mg de fluconazole. L'allaitement est déconseillé après administration répétée ou de fortes doses de fluconazole.

##### Fertilité

Le fluconazole n'affecte pas la fertilité chez les rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3)

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de Diflucan sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent être prévenus du risque de survenue de crises d'épilepsie ou de vertiges (voir rubrique 4.8) pendant le traitement par Diflucan et il doit leur être recommandé de ne pas conduire ou d'utiliser des machines si ces symptômes apparaissent.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>1/10) sont les céphalées, douleurs abdominales, diarrhées, nausées vomissements, augmentation de lalanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine et éruption cutanée.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par Diflucan avec les fréquences suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1,000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  à  $< 1/1,000$ ), très rare ( $< 1/10,000$ ), inconnu (ne peut pas être estimé en fonction des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Anémie	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie
<b>Affections du système immunitaire</b>			Anaphylaxie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Diminution de l'appétit	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie.
<b>Affections psychiatriques</b>		Somnolence, insomnie	
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Crises d'épilepsie, paresthésie, étourdissements, altération du goût	Tremblements
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		Vertiges	
<b>Affections cardiaques</b>			Torsade de pointes (voir rubrique 4.4), Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées	Constipation dyspepsie, flatulences, bouche sèche	
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Augmentation de l'alanine aminotransférase (voir rubrique 4.4), Augmentation de l'aspartate aminotransférase (voir rubrique 4.4), Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (voir rubrique 4.4)	Cholestase (voir rubrique 4.4), ictere (voir rubrique 4.4), Augmentation de la bilirubine (voir rubrique 4.4)	Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), nécrose hépatocellulaire (voir rubrique 4.4), hépatite (voir rubrique 4.4), lésion hépatocellulaire (voir rubrique 4.4)

<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Eruption cutanée (voir rubrique 4.4)	Eruption médicamenteuse (voir rubrique 4.4), urticaire (voir rubrique 4.4), prurit, hypersudation	Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (voir rubrique 4.4), syndrome de Stevens-Johnson (voir rubrique 4.4), pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique 4.4), dermatite exfoliative, angioedème, œdème de la face, alopecie
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Myalgie	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fatigue, malaise, asthénie, fièvre	

#### Population pédiatrique

La nature et l'incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques observés pendant les essais cliniques pédiatriques sont comparables à celles observées chez l'adulte.

#### **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage avec Diflucan ont été rapportés et associés à des hallucinations et à un comportement paranoïaque.

En cas de surdosage, une prise en charge (avec traitement symptomatique et lavage gastrique si nécessaire) peut être adéquate.

Le fluconazole est largement éliminé dans les urines; une diurèse forcée augmenterait probablement le taux d'élimination. Une séance de trois heures d'hémodialyse diminue les taux plasmatiques d'environ 50%.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

##### Classification ATC

Classe pharmacothérapeutique: Antimycosiques à usage systémique, dérivé triazolé, code ATC: J02AC01.

##### Mode d'action

Le fluconazole est un agent antifongique triazolé. Son mode d'action principal est l'inhibition de la déméthylation en 14 alpha du lanostérol médiée par le cytochrome P 450, une étape essentielle dans la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de stérols méthylés en 14-alpha est corrélée avec la perte subséquente d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et pourrait être responsable de l'activité antifongique du fluconazole. Il a été montré que le fluconazole est plus sélectif vis-à-vis des enzymes à cytochrome P 450 fongiques que de divers systèmes enzymatiques à cytochrome P 450 chez les mammifères.

Le fluconazole, administré à la posologie de 50 mg par jour pendant 28 jours, n'a montré aucun effet sur les concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes ou les concentrations de stéroïdes chez les femmes en âge de procréer. Le fluconazole à la posologie de 200 mg à 400 mg par jour n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux de stéroïdes endogènes ni sur la réponse induite par l'ACTH chez des volontaires sains de sexe masculin. Les études d'interaction avec l'antipyrine

montrent que des doses uniques ou répétées de fluconazole 50 mg n'influencent pas le métabolisme de l'antipyrine.

#### Sensibilité *in vitro*

*In vitro*, le fluconazole montre une activité antifongique vis-à-vis de la plupart des espèces les plus fréquentes de *Candida* (dont *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* présente un large spectre de sensibilité tandis que *C. krusei* est résistant au fluconazole.

Le fluconazole exerce également une activité *in vitro* vis-à-vis de *Cryptococcus neoformans* et de *Cryptococcus gattii* ainsi que vis-à-vis des moisissures endémiques *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* et *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### Relation Pharmacocinétique/Pharmacodynamie (PK/PD)

Dans les études chez l'animal, une corrélation a été observée entre les valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et l'efficacité sur des mycoses expérimentales dues à *Candida* spp. Dans les études chez l'homme, une relation quasi linéaire 1/1 a été observée entre l'ASC et la dose de fluconazole. Il existe également une relation directe bien qu'imparfaite entre l'ASC ou la dose et une réponse clinique favorable dans la candidose buccale et, dans une moindre mesure, dans la candidémie. Ce type de succès clinique est moins probable pour des infections dues à des souches présentant une CMI plus élevée au fluconazole.

#### Mécanisme(s) de résistance

Les espèces de *Candida* ont développé un certain nombre de mécanismes de résistance aux antifongiques azolés. Les souches qui ont développé un ou plusieurs de ces mécanismes de résistance présentent des CMI élevées au fluconazole, ce qui a une influence négative sur l'efficacité *in vivo* et chez l'homme.

Des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, souvent intrinsèquement résistantes au fluconazole (ex. *Candida krusei*), ont été rapportés. Ces cas peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif.

#### Concentrations critiques (selon l'EUCAST)

Sur la base des analyses des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), de la sensibilité *in vitro* et de la réponse clinique, l'EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) a établi des concentrations critiques de fluconazole pour les espèces de *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (2007-version 2). Ces concentrations critiques ont été réparties en concentrations critiques non liées à une espèce, qui ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et qui sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques, et en concentrations critiques liées à une espèce pour les espèces les plus fréquemment associées aux infections humaines. Ces concentrations critiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Antifongique	Concentrations critiques liées à une espèce (S</R>)					Concentrations critiques non liées à une espèce <sup>A</sup> S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazole	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = sensible, R = résistant

A. = Les concentrations critiques non liées à une espèce ont été principalement déterminées sur la base des données PK/PD et elles sont indépendantes des distributions des CMI pour des espèces spécifiques. Elles sont destinées à être utilisées uniquement pour les organismes qui n'ont pas de concentration critique spécifique.

-- = Tests de sensibilité non recommandés car l'espèce n'est pas une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

IE = Preuves insuffisantes que l'espèce en question est une bonne cible pour le traitement par ce médicament.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les formes orales et intraveineuses du fluconazole sont équivalentes du point de vue pharmacocinétique.

### Absorption

Après administration orale, le fluconazole est bien absorbé et les taux plasmatiques (et la biodisponibilité systémique) représentent plus de 90 % des taux atteints après l'administration intraveineuse. L'absorption orale n'est pas affectée par la prise alimentaire simultanée. Les concentrations plasmatiques maximales à jeun sont atteintes 30 minutes à 1 heure et demie après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Quatre-vingt-dix pour cent des taux à l'état d'équilibre sont atteints 4-5 jours après l'administration de doses quotidiennes uniques répétées. L'administration d'une dose de charge (au jour 1) égale au double de la dose habituelle permet aux taux plasmatiques d'approcher de 90 % des taux à l'état d'équilibre au jour 2.

### Distribution

Le volume de distribution apparent est proche du volume d'eau corporelle totale. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12 %).

Le fluconazole pénètre bien dans tous les liquides corporels étudiés. Les taux de fluconazole dans la salive et dans l'expectoration sont comparables aux taux plasmatiques. Chez les patients atteints de méningite fongique, les taux de fluconazole dans le LCR représentent environ 80 % des taux plasmatiques correspondants.

Des concentrations élevées de fluconazole, supérieures aux concentrations sériques, sont atteintes dans la couche cornée, l'épiderme et le derme et les glandes sudoripares eccrines. Le fluconazole s'accumule dans la couche cornée. A la dose de 50 mg une fois par jour, la concentration de fluconazole après 12 jours a été de 73 µg/g et, 7 jours après l'arrêt du traitement, la concentration était encore de 5,8 µg/g. A la dose de 150 mg une fois par semaine, la concentration de fluconazole dans la couche cornée au jour 7 était de 23,4 µg/g et 7 jours après la seconde dose, elle était encore de 7,1 µg/g.

La concentration de fluconazole dans les ongles après 4 mois de traitement par 150 mg une fois par semaine a été de 4,05 µg/g dans les ongles sains et de 1,8 µg/g dans les ongles malades ; et le fluconazole était toujours mesurable dans les ongles 6 mois après la fin du traitement.

### Biotransformation

Le fluconazole n'est que faiblement métabolisé. Seuls 11 % d'une dose radioactive sont éliminés dans l'urine sous forme de métabolites. Le fluconazole est un inhibiteur sélectif des isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4 (voir rubrique 4.5). Le fluconazole est également un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19.

### Elimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole est d'environ 30 heures. La principale voie d'élimination est rénale, environ 80 % de la dose administrée étant éliminés dans l'urine sous forme inchangée. La clairance du fluconazole est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Aucun métabolite circulant n'a été mis en évidence.

La longue demi-vie d'élimination plasmatique permet l'administration de doses uniques pour le traitement de la candidose vaginale, de doses uniques quotidiennes et de doses uniques hebdomadaires dans les autres indications.

### Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (avec un débit de filtration glomérulaire DFG < 20 ml/min), la demi-vie est passée de 30 à 98 heures. Une réduction de la dose est donc nécessaire. Le fluconazole est éliminé par hémodialyse et, dans une moindre mesure, par dialyse péritonéale. Après une séance d'hémodialyse de 3 heures, environ 50 % du fluconazole sont éliminés du sang.

### Pharmacocinétique chez l'enfant

Les données pharmacocinétiques ont été évaluées chez 113 enfants ayant participé à 5 études ; 2 études à doses uniques, 2 études à doses répétées et 1 étude chez des prématurés. Les données d'une étude n'étaient pas interprétables en raison de modifications de la formulation au cours de l'étude. Des données supplémentaires étaient disponibles, provenant d'une étude en usage compassionnel.

Après l'administration de 2-8 mg/kg de fluconazole à des enfants âgés de 9 mois à 15 ans, une ASC d'environ 38 µg.h/ml a été trouvée par unités de dose de 1 mg/kg. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du fluconazole a été comprise entre 15 et 18 heures et le volume de distribution a été d'environ 880 ml/kg après l'administration de doses répétées. Une demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole plus élevée, d'environ 24 heures, a été retrouvée après l'administration d'une dose unique. Cela est comparable à la demi-vie d'élimination plasmatique du fluconazole après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg IV à des enfants âgés de 11 jours à 11 mois. Le volume de distribution dans ce groupe d'âge a été d'environ 950 ml/kg.

L'expérience du fluconazole chez le nouveau-né se limite à des études pharmacocinétiques chez des prématurés. L'âge moyen au moment de l'administration de la première dose était de 24 heures (extrêmes 9-36 heures) et le poids de naissance moyen était de 0,9 kg (extrêmes 0,75-1,10 kg) pour 12 prématurés d'âge gestationnel moyen d'environ 28 semaines. Sept patients ont terminé l'étude ; 5 perfusions intraveineuses de 6 mg/kg de fluconazole au maximum ont été administrées toutes les 72 heures. La demi-vie moyenne (heures) a été de 74 (extrêmes 44-185) au jour 1 et elle a diminué, avec le temps, à 53 (extrêmes 30-131) au jour 7 et à 47 (extrêmes 27-68) au jour 13. L'aire sous la courbe (µg.h/ml) a été de 271 (extrêmes 173-385) au jour 1 et elle a augmenté à 490 (extrêmes 292-734) au jour 7 et diminué à 360 (extrêmes 167-566) au jour 13. Le volume de distribution (ml/kg) a été de 1183 (extrêmes 1070-1470) au jour 1 et il a augmenté, avec le temps, à 1184 (extrêmes 510-2130) au jour 7 et à 1328 (extrêmes 1040-1680) au jour 13.

### Pharmacocinétique chez le sujet âgé

Une étude pharmacocinétique a été conduite chez 22 sujets, âgés de 65 ans et plus, traités par une dose orale unique de 50 mg de fluconazole. Dix de ces patients recevaient simultanément des diurétiques. La  $C_{max}$  a été de 1,54 µg/ml et elle a été atteinte 1,3 heure après la prise. L'ASC moyenne a été de  $76,4 \pm 20,3$  µg.h/ml et la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 46,2 heures. Ces valeurs des paramètres pharmacocinétiques sont plus élevées que les valeurs correspondantes rapportées chez des volontaires sains jeunes de sexe masculin. La coadministration de diurétiques n'a modifié de manière significative ni l'ASC ni la  $C_{max}$ . De plus, les valeurs de la clairance de la créatinine (74 ml/min), du pourcentage de médicament retrouvé dans l'urine sous forme inchangée (0-24 h, 22 %) et de la clairance rénale du fluconazole (0,124 ml/min/kg) ont généralement été plus faibles chez les sujets âgés que chez les volontaires plus jeunes. L'altération de l'élimination du fluconazole chez les sujets âgés semble donc être liée à la réduction de la fonction rénale caractéristique de ce groupe.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des effets n'ont été observés dans des études non-cliniques qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

### Cancérogenèse

Le fluconazole n'a pas montré de potentiel cancérogène chez des souris et des rats traités par voie orale pendant 24 mois à des doses de 2,5, 5 ou 10 mg/kg/jour (environ 2-7 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités par 5 et 10 mg/kg/jour ont présenté une augmentation de l'incidence en adénomes hépatocellulaires.

### Toxicité sur la reproduction

Le fluconazole n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles traités par voie orale à des doses quotidiennes de 5, 10 ou 20 mg/kg ou à des doses parentérales de 5, 25 ou 75 mg/kg. Aucun effet sur le fœtus n'a été observé à 5 ou 10 mg/kg ; des augmentations des anomalies anatomiques fœtales (côtes surnuméraires, dilatation du bassinet rénal) et des retards d'ossification ont été observés aux

doses de 25 et 50 mg/kg et plus. Aux doses comprises entre 80 mg/kg et 320 mg/kg, il y a eu une augmentation de la mortalité embryonnaire chez les rats et des anomalies fœtales à type de côtes déformées, fente palatine et ossification crânio-faciale anormale.

Le début de la parturition a été légèrement retardé à 20 mg/kg par voie orale et une dystocie ainsi qu'un prolongement de la parturition ont été observés chez quelques mères à 20 mg/kg et 40 mg/kg par voie intraveineuse. Les troubles de la parturition se sont traduits par une légère augmentation du nombre de petits mort-nés et une diminution de la survie des nouveau-nés à ces doses. Ces effets sur la parturition sont cohérents avec la propriété, spécifique de l'espèce, de diminuer le taux d'œstrogènes en cas de fortes doses de fluconazole. Ces effets hormonaux n'ont pas été observés chez les femmes traitées par le fluconazole (voir rubrique 5.1).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être administré avec d'autres médicaments sauf ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

Flacons en verre: 5 ans.

Poches en PVC plastifiées: 18 mois.

Ce médicament est à usage unique. Après ouverture, toute quantité de perfusion non utilisée doit être jetée.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Flacons en verre: Ne pas congeler.

Poches en PVC plastifiées: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler.

Du point de vue microbiologique, les dilutions doivent être utilisées immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 h à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de verre de type 1 transparent fermé par un bouchon en caoutchouc et en aluminium.  
Poches en PVC plastifiées.

Présentations: Flacons en verre de 30, 50, 100 ou 250 ml.  
1, 5, 10 ou 20 poches en PVC plastifiées (100 ou 200 ml).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La perfusion intraveineuse de fluconazole est compatible avec les liquides d'administration suivants :

- a) Dextrose à 5% et 20%
- b) Solution de Ringer
- c) Solution de Hartmann
- d) Chlorure de potassium dans du dextrose
- e) Bicarbonate de sodium à 4,2% et à 5%
- f) Aminosyne 3,5%
- g) Chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%)
- h) Dialaflex (solution de dialyse intrapéritonéale 6,36%)

Le fluconazole peut être perfusé via une tubulure préalablement mise en place avec l'un des liquides énumérés ci-dessus. Bien qu'aucune incompatibilité spécifique n'ait été observée, le mélange avec d'autres médicaments avant la perfusion n'est pas recommandé.

La solution pour perfusion est à usage unique.

La dilution doit être réalisée en conditions d'asepsie. La solution doit être inspectée visuellement pour s'assurer de l'absence de particules et d'une décoloration avant l'administration. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et exempte de particules.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir l'Annexe I – A compléter au niveau national]

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {nom de l'Etat membre/de l'Agence} [A compléter au niveau national].

## **ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****BOITE (gélules)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 150 mg gélule  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Fluconazole

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 150 mg de fluconazole.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 gélule.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 150 mg

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES (gélules)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir Annexe 1) 150 mg gélule  
[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Fluconazole

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****BOITE (gélules)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 50 mg gélules  
Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 100 mg gélules  
Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 150 mg gélules  
Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 200 mg gélules  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Fluconazole

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 50 mg de fluconazole.  
Chaque gélule contient 100 mg de fluconazole.  
Chaque gélule contient 150 mg de fluconazole.  
Chaque gélule contient 200 mg de fluconazole.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules.  
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 ou 500 gélules.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter au niveau national]

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 50 mg Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 100 mg  
Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 150 mg Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 200 mg  
[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES (gélules)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 50 mg gélules  
Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 100 mg gélules  
Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 150 mg gélules  
Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 200 mg gélules  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Fluconazole

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****BOITE (5 mg/ml solution buvable)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 5 mg/ml solution buvable  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Fluconazole

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 ml de solution buvable contient 5 mg de fluconazole.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient aussi du saccharose et du glycérol.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution buvable  
1 flacon - 150 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Une fois ouvert, Diflucan peut être utilisé pendant une durée maximale de 30 jours.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 5 mg/ml

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****ETIQUETTE DU FLACON (5 mg/ml solution buvable)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 5 mg/ml solution buvable  
[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

Fluconazole

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 ml de solution buvable contient 5 mg de fluconazole.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose et du glycérol.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution buvable  
1 flacon - 150 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Une fois ouvert, Diflucan peut être utilisé pendant une durée maximale de 30 jours.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****BOITE (10 mg/ml poudre pour suspension buvable – Flacons de 60 ml et 175 ml)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 10 mg/ml poudre pour suspension buvable  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
Fluconazole

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 ml de suspension reconstituée contient 10 mg de fluconazole.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient aussi du saccharose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour suspension buvable.  
1 flacon – 35 ml de suspension après reconstitution  
1 flacon – 100 ml de suspension après reconstitution

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale après reconstitution.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP  
Toute suspension restante doit être éliminée dans les 28 jours suivant la reconstitution.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Poudre pour suspension buvable (flacon de 60 ml): A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Poudre pour suspension buvable (flacon de 175 ml): A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Garder le flacon bien fermé.

Suspension reconstituée: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, ne pas congeler.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Diflucan et noms associés (voir annexe I) 10 mg/ml

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ETIQUETTE DU FLACON (10 mg/ml poudre pour suspension buvable – flacons de 60 ml et 175 ml)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 10 mg/ml poudre pour suspension buvable  
[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

Fluconazole

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 ml de suspension reconstituée contient 10 mg de fluconazole.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient aussi du saccharose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour suspension buvable.  
1 flacon - 35 ml de suspension après reconstitution  
1 flacon - 100 ml de suspension après reconstitution

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale après reconstitution.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Toute suspension restante doit être éliminée dans les 28 jours suivant la reconstitution.

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Poudre pour suspension buvable (flacon de 60 ml): A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Poudre pour suspension buvable (flacon de 175 ml): A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Garder le flacon bien fermé.

Suspension reconstituée: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, ne pas congeler.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE****BOITE (40 mg/ml poudre pour suspension buvable – Flacon de 60 ml)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 40 mg/ml poudre pour suspension buvable  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Fluconazole

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 ml de suspension reconstituée contient 40 mg de fluconazole.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour suspension buvable.  
1 flacon – 35 ml de suspension après reconstitution

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale après reconstitution.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Toute suspension restante doit être éliminée dans les 28 jours suivant la reconstitution.

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Poudre pour suspension buvable: A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, Garder le flacon bien fermé.

Suspension reconstituée: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, ne pas congeler.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 40 mg/ml

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****ETIQUETTE DU FLACON (40 mg/ml poudre pour suspension buvable – flacon de 60 ml)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 40 mg/ml poudre pour suspension buvable  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Fluconazole

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 ml de suspension reconstituée contient 40 mg de fluconazole.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient aussi du saccharose.  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour suspension buvable.  
1 flacon – 35 ml de suspension après reconstitution

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale après reconstitution.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Toute suspension restante doit être éliminée dans les 28 jours suivant la reconstitution.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

(Poudre pour suspension buvable) A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Garder le flacon bien fermé.

Suspension reconstituée: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, ne pas congeler.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE (flacons en verre de 30, 50, 100 ou 250 ml, poches en PVC de 100 et 200 ml 30, 50, 100 ou 250 ml flacons de verre, poches en PVC de 100 ml et de 200 ml)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 2 mg/ml solution pour perfusion  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Fluconazole

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml contient 2 mg de fluconazole.

Chaque solution pour perfusion de 25 ml contient 50 mg de fluconazole  
Chaque solution pour perfusion de 50 ml contient 100 mg de fluconazole  
Chaque solution pour perfusion de 100 ml contient 200 mg de fluconazole  
Chaque solution pour perfusion de 200 ml contient 400 mg de fluconazole

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon – 25 ml de solution  
1 flacon – 50 ml de solution  
1 flacon – 100 ml de solution  
1 flacon – 200 ml de solution  
5, 10, 20 poches en PVC – 100 ml de solution  
5, 10, 20 poches en PVC – 200 ml de solution

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation  
Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

(Flacons en verre) Ne pas congeler.

(Poche en PVC) A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****ETIQUETTE (flacons en verre de 50, 100 ou 250 ml, poches en PVC de 100 et 200 ml)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 2 mg/ ml solution pour perfusion  
[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

Fluconazole

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml contient 2 mg de fluconazole.

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

Chaque solution pour perfusion de 100 ml contient 200 mg fluconazole

Chaque solution pour perfusion de 200 ml contient 400 mg fluconazole

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon– 50 ml de solution

1 flacon– 100 ml de solution

1 flacon– 200 ml de solution

1 poche en PVC– 100 ml de solution

1 poche en PVC– 200 ml de solution

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Usage unique uniquement.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

*(Flacons en verre)* Ne pas congeler.

*(Poches en PVC)* A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ETIQUETTE (IV - flacons en verre de 30 ml)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 2 mg/ ml solution pour perfusion  
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Fluconazole

Voie intraveineuse.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, EN VOLUME OU EN UNITE**

25 ml de solution

**6. AUTRES**

**NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 150 mg gélule [Voir Annexe I - A compléter au niveau national] fluconazole

#### Veuillez lire attentivement de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous présentez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Diflucan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Diflucan
3. Comment prendre Diflucan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Diflucan
6. Informations supplémentaires

## 1. QU'EST-CE QUE DIFLUCAN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Diflucan fait partie d'un groupe de médicaments appelés "antifongiques". La substance active est le fluconazole.

Diflucan est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections dues à des champignons. La cause la plus fréquente des infections fongiques est une levure appelée *Candida*.

Votre médecin pourra vous prescrire ce médicament pour traiter une mycose génitale, une infection du vagin ou du pénis.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE DIFLUCAN

#### Ne prenez jamais Diflucan :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au fluconazole, aux autres médicaments que vous avez pris pour traiter des infections fongiques ou à l'un des autres composants contenus dans Diflucan. Les symptômes peuvent être de type démangeaisons, rougeur de la peau ou difficultés à respirer
- si vous prenez de l'astémizole, de la terfénadine (médicaments antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies)
- si vous prenez du cisapride (utilisé pour les maux d'estomac)
- si vous prenez du pimozide (utilisé pour traiter des troubles mentaux)
- si vous prenez de la quinidine (utilisée pour traiter les troubles du rythme cardiaque)
- si vous prenez de l'érythromycine (antibiotique pour traiter les infections)

#### Faites attention avec Diflucan

#### Prévenez votre médecin :

- si vous avez des problèmes de foie ou de rein
- si vous souffrez d'une maladie du cœur, y compris des troubles du rythme cardiaque
- si vous avez des taux anormaux de potassium, de calcium ou de magnésium dans le sang

- si vous développez des réactions cutanées graves (démangeaisons, rougeurs de la peau ou des difficultés à respirer).

## Enfants

Bien que ce médicament soit destiné à l'adulte, il peut être utilisé chez l'adolescent (entre 12 et 17 ans) lorsqu'il est essentiel et qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique adéquate. Il doit être pris de la même façon que chez l'adulte.

## Prise d'autres médicaments

Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous prenez de l'astémizole, de la terfénadine (un antihistaminique pour traiter les allergies) ou du cisapride (utilisé pour les maux d'estomac) ou du pimozide (utilisé pour traiter les troubles mentaux) ou de la quinidine (utilisée pour traiter les arythmies cardiaques) ou de l'érythromycine (un antibiotique pour traiter les infections) car ces produits ne doivent pas être pris avec Diflucan (voir la rubrique "Ne prenez jamais Diflucan").

Certains médicaments peuvent interagir avec Diflucan.

Veillez à prévenir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- rifampicine ou rifabutine (antibiotiques destinés à traiter les infections)
- alfentanil, fentanyl (utilisés comme anesthésiques)
- amitriptyline, nortriptyline (utilisés comme antidépresseurs)
- amphotéricine B, voriconazole (antifongiques)
- médicaments qui fluidifient le sang afin d'éviter la formation de caillots sanguins (warfarine ou médicaments similaires)
- benzodiazépines (midazolam, triazolam ou médicaments similaires) utilisées pour vous aider à dormir ou pour soulager une anxiété
- carbamazépine, phénytoïne (utilisées pour traiter les crises d'épilepsie)
- nifédipine, isradipine, amlodipine, félodipine et losartan (contre l'hypertension artérielle)
- cyclosporine, évérolimus, sirolimus ou tacrolimus (pour prévenir le rejet du greffon)
- cyclophosphamide, vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine ou médicaments similaires) utilisés pour traiter le cancer
- halofantrine (utilisée pour traiter le paludisme)
- statines (atorvastatine, simvastatine et fluvastatine ou médicaments similaires) utilisées pour réduire l'hypercholestérolémie
- méthadone (utilisée contre les douleurs)
- célecoxib, flurbiprofène, naproxène, ibuprofène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS))
- contraceptifs oraux
- prednisone (corticoïde)
- zidovudine, également connue sous le nom d'AZT ; saquinavir (utilisé chez les patients infectés par le VIH)
- médicaments contre le diabète tels que le chlorpropamide, le glibenclamide, le glipizide ou le tolbutamide
- théophylline (utilisée pour contrôler l'asthme)
- vitamine A (complément nutritionnel)

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

## Prise de Diflucan avec la nourriture et les boissons

Vous pouvez prendre votre médicament au cours ou en dehors des repas.

## **Grossesse et allaitement**

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous envisagez de l'être ou si vous allaitez. Vous ne devez pas prendre Diflucan pendant la grossesse ou l'allaitement sauf si votre médecin vous a autorisé à le faire.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

## **Conduite et utilisation de machines**

Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des vertiges ou des crises d'épilepsie peuvent survenir.

## **Informations importantes concernant certains composants de Diflucan**

Ce médicament contient une petite quantité de lactose (sucre du lait). Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, veuillez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. COMMENT PRENDRE DIFLUCAN**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Avalez la gélule entière avec un verre d'eau.

### **Adultes**

Dose unique de 150 mg.

Il arrive parfois que les médecins prescrivent d'autres doses que celle-ci. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### **Patients âgés**

La même dose que pour les adultes doit être administrée.

### **Patients présentant des problèmes aux reins**

La même dose que pour les adultes doit être administrée.

### **Dans quel délai votre traitement commencera à agir ?**

#### **Mycose vaginale**

Votre état devrait commencer à s'améliorer en quelques jours ; certaines femmes notent une amélioration dès le premier jour.

Si votre état ne s'améliore pas en quelques jours, vous devez retourner voir votre médecin.

#### **Mycose pénienne**

Votre état devrait commencer à s'améliorer en quelques jours mais cela peut prendre jusqu'à une semaine.

Si votre état ne s'est pas amélioré après une semaine, vous devez retourner voir votre médecin.

## **Si vous avez pris plus de Diflucan que vous n'auriez dû**

Si vous prenez trop de gélules en une seule fois, vous pourriez vous sentir mal. Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Les symptômes d'un éventuel surdosage peuvent être d'entendre, de voir, de ressentir ou de penser des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations et comportement paranoïaque). Une prise en charge (avec un traitement symptomatique et un lavage d'estomac, si nécessaire) peut être nécessaire.

## **Si vous oubliez de prendre Diflucan**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez là dès que vous vous en rappelez. S'il est presque l'heure de votre dose suivante, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Diflucan peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Quelques personnes développent des **réactions allergiques** mais les réactions allergiques graves sont rares. Si vous présentez les symptômes suivants, **prévenez immédiatement votre médecin**.

- sifflement respiratoire soudain, difficultés à respirer ou oppression dans la poitrine
- gonflement des paupières, du visage ou des lèvres
- rougeur de la peau avec démangeaisons sur tout le corps ou démangeaisons au niveau de taches rouges
- éruption cutanée
- réactions cutanées sévères telles qu'une éruption entraînant la formation de bulles (pouvant toucher la bouche et la langue).

Diflucan peut affecter votre foie. Les signes de problèmes hépatiques comprennent:

- de la fatigue
- une perte d'appétit
- des vomissements
- un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)

Si l'un de ces signes survient, arrêtez de prendre Diflucan et **prévenez immédiatement votre médecin**.

### **Autres effets indésirables :**

Par ailleurs, si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets indésirables fréquents qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 100 sont énumérés ci-dessous :

- maux de tête
- maux d'estomac, diarrhée, nausées, vomissements
- augmentations des tests sanguins liés au fonctionnement du foie
- éruption

Les effets indésirables peu fréquents qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 1000 sont énumérés ci-dessous :

- réduction du nombre de globules rouges pouvant entraîner une pâleur de la peau et provoquer une faiblesse ou un essoufflement

- diminution de l'appétit
- impossibilité de dormir, sensation de somnolence
- crise d'épilepsie, étourdissements, sensation de tourner, fourmillements, picotements ou engourdissement, modifications de la sensation du goût
- constipation, difficultés à digérer, gaz, sécheresse de la bouche
- douleurs musculaires
- atteinte du foie et jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)
- papules, bulles (urticaire), démangeaisons, augmentation des sueurs
- fatigue, sensation générale de malaise, fièvre

Les effets indésirables rares qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 10.000 sont énumérés ci-dessous :

- diminution du nombre de globules blancs (cellules sanguines qui contribuent à combattre les infections) et des plaquettes (cellules sanguines qui contribuent à arrêter les saignements)
- coloration rouge ou violette de la peau pouvant être due à un faible nombre de plaquettes ou à d'autres modifications des cellules sanguines
- faible taux de potassium dans le sang
- modifications biochimiques sanguines (taux élevés de cholestérol, de graisses dans le sang)
- tremblements
- anomalies à l'electrocardiogramme (ECG), modification de la fréquence ou du rythme cardiaque
- insuffisance hépatique
- réactions allergiques (parfois sévères), y compris éruption bulleuse généralisée et desquamation de la peau, réactions cutanées sévères, gonflement des lèvres ou du visage
- perte de cheveux

Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER DIFLUCAN

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Diflucan après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Diflucan

- La substance active est le fluconazole.
- Chaque gélule contient 150 mg de fluconazole.
- Les autres composants sont :

**Contenu de la gélule :** lactose monohydraté, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et laurilsulfate de sodium.

**Composition de l'enveloppe de la gélule :** gélatine, dioxyde de titane (E171) et bleu patenté V (E131)

**Encre d'impression :** gomme laque (vernis), oxyde de fer noir, alcool N-butylique, alcool anhydre, eau purifiée, propylène glycol, alcool méthylique industriel, alcool isopropylique, solution forte d'ammoniaque, hydroxyde de potassium

**Qu'est ce que Diflucan et contenu de l'emballage extérieur**

- Diflucan 150 mg gélule se présente sous la forme de gélules avec un corps et une tête bleu turquoise. Elles portent les mentions "FLU-150" et "Pfizer" imprimées à l'encre noire.
- Diflucan est disponible en plaquette thermoformée de 1 gélule.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est :**

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de {MA/Agence} :  
[A compléter au niveau national]

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 50 mg gélules**

**Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 100 mg gélules**

**Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 150 mg gélules**

**Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 200 mg gélules**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]  
fluconazole

### **Veuillez lire attentivement de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous présentez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Diflucan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Diflucan
3. Comment prendre Diflucan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Diflucan
6. Informations supplémentaires

### **1. QU'EST-CE QUE DIFLUCAN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

Diflucan fait partie d'un groupe de médicaments appelés "antifongiques". La substance active est le fluconazole.

Diflucan est utilisé pour traiter les infections dues à des champignons et peut également être utilisé pour vous empêcher de développer une infection à *Candida*. La cause la plus fréquente des infections fongiques est une levure appelée *Candida*.

#### **Adultes**

Votre médecin pourra vous prescrire ce médicament pour traiter les infections fongiques suivantes :

- Méningite à cryptocoques- infection fongique du cerveau
- Coccidioidomycose- une maladie du système bronchopulmonaire
- Infections à *Candida*, retrouvées dans le sang, infections des organes (ex. cœur, poumons) ou des voies urinaires.
- Mycose de la muqueuse - infection de la muqueuse buccale, de la gorge et de plaies dues à une prothèse dentaire
- Mycose génitale - infection du vagin ou du pénis
- Infections cutanées - ex. pied d'athlète, herpès circiné, eczéma marginé de Hebra, infection des ongles

Vous pourriez aussi recevoir du Diflucan pour :

- éviter la récidive d'une méningite à cryptocoques
- éviter la récidive d'une mycose de la muqueuse
- diminuer le risque de récidive de mycose vaginale
- éviter de développer une infection à *Candida* (si votre système immunitaire est affaibli et ne fonctionne pas correctement)

#### **Enfants et adolescents (0 à 17 ans)**

Votre médecin pourra vous prescrire ce médicament pour traiter les types suivants d'infections fongiques :

- Mycose de la muqueuse - infection de la muqueuse buccale, de la gorge

- Infections à *Candida*, retrouvées dans le sang, infections des organes (p.ex. cœur, poumons) ou des voies urinaires.
- Méningite à cryptocoques- infection fongique du cerveau

Vous pourriez aussi recevoir du Diflucan pour :

- vous empêcher de développer une infection à *Candida* (si votre système immunitaire est affaibli et ne fonctionne pas correctement).
- éviter la récidive d'une méningite à cryptocoques

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE DIFLUCAN

### Ne prenez jamais Diflucan :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au fluconazole, aux autres médicaments que vous avez pris pour traiter des infections fongiques ou à l'un des autres composants contenus dans Diflucan. Les symptômes peuvent être de type démangeaisons, rougeur de la peau ou difficultés à respirer
- si vous prenez de l'astémizole, de la terfénadine (médicaments antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies)
- si vous prenez du cisapride (utilisé pour les maux d'estomac)
- si vous prenez du pimozide (utilisé pour traiter des troubles mentaux)
- si vous prenez de la quinidine (utilisée pour traiter les troubles du rythme cardiaque)
- si vous prenez de l'érythromycine (antibiotique pour traiter les infections)

### Faites attention avec Diflucan

### Prévenez votre médecin :

- si vous avez des problèmes de foie ou de rein
- si vous souffrez d'une maladie du cœur, y compris des troubles du rythme cardiaque
- si vous avez des taux anormaux de potassium, de calcium ou de magnésium dans le sang
- si vous développez des réactions cutanées graves (démangeaisons, rougeurs de la peau ou des difficultés à respirer).

### Prise d'autres médicaments

Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous prenez de l'astémizole, de la terfénadine ( un antihistaminique pour traiter les allergies) ou du cisapride (utilisé pour les maux d'estomac) ou du pimozide (utilisé pour traiter les troubles mentaux) ou de la quinidine (utilisée pour traiter les arythmies cardiaques) ou de l'érythromycine (un antibiotique pour traiter les infections) car ces produits ne doivent pas être pris avec Diflucan (voir la rubrique "Ne prenez jamais Diflucan").

Certains médicaments peuvent interagir avec Diflucan. Veillez à prévenir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- rifampicine ou rifabutine (antibiotiques destinés à traiter les infections)
- alfentanil, fentanyl (utilisés comme anesthésiques)
- amitriptyline, nortriptyline (utilisés comme antidépresseurs)
- amphotéricine B, voriconazole (antifongiques)
- médicaments qui fluidifient le sang afin d'éviter la formation de caillots sanguins (warfarine ou médicaments similaires)
- benzodiazépines (midazolam, triazolam ou médicaments similaires) utilisées pour vous aider à dormir ou pour soulager une anxiété
- carbamazépine, phénytoïne (utilisées pour traiter les crises d'épilepsie)
- nifédipine, isradipine, amlodipine, félodipine et losartan (contre l'hypertension artérielle)
- ciclosporine, évérolimus, sirolimus ou tacrolimus (pour prévenir le rejet du greffon)

- cyclophosphamide, vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine ou médicaments similaires) utilisés pour traiter le cancer
- halofantrine (utilisée pour traiter le paludisme)
- statines (atorvastatine, simvastatine et fluvastatine ou médicaments similaires) utilisées pour réduire l'hypercholestérolémie
- méthadone (utilisée contre les douleurs)
- célecoxib, flurbiprofène, naproxène, ibuprofène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS))
- contraceptifs oraux
- prednisone (corticoïde)
- zidovudine, également connue sous le nom d'AZT ; saquinavir (utilisé chez les patients infectés par le VIH)
- médicaments contre le diabète tels que le chlorpropamide, le glibenclamide, le glipizide ou le tolbutamide
- théophylline (utilisée pour contrôler l'asthme)
- vitamine A (complément nutritionnel)

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien

#### **Prise de Diflucan avec la nourriture et les boissons**

Vous pouvez prendre votre médicament au cours ou en dehors des repas.

#### **Grossesse et allaitement**

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous envisagez de l'être ou si vous allaitez. Vous ne devez pas prendre Diflucan pendant la grossesse ou l'allaitement sauf si votre médecin vous a autorisé à le faire.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### **Conduite et utilisation de machines**

Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des vertiges ou des crises d'épilepsie peuvent survenir.

#### **Informations importantes concernant certains composants de Diflucan**

Ce médicament contient une petite quantité de lactose (sucre du lait). Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, veuillez contacter votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **3. COMMENT PRENDRE DIFLUCAN**

**Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin.** En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Avalez la gélule entière avec un verre d'eau. Il est préférable de prendre les gélules à la même heure chaque jour.

Les doses habituelles de ce médicament pour les différentes infections sont présentées ci-dessous :

## Adultes

Affection	Dose
Pour traiter une méningite à cryptocoques	400 mg le premier jour, puis 200 à 400 mg une fois par jour pendant 6 à 8 semaines ou plus si nécessaire. Les doses sont parfois augmentées jusqu'à 800 mg
Pour éviter la récidive d'une méningite à cryptocoques	200 mg une fois par jour jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour traiter une coccidioïdomycose	200 à 400 mg une fois par jour pour une durée de 11 mois à 24 mois ou plus si nécessaire. Les doses sont parfois augmentées jusqu'à 800 mg
Pour traiter une infection fongique interne due à <i>Candida</i>	800 mg le premier jour, puis 400 mg une fois par jour jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour traiter une infection de la muqueuse buccale, de la gorge et de plaies dues à une prothèse dentaire	200 mg à 400 mg le premier jour, puis 100 mg à 200 mg jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour traiter une mycose de la muqueuse – la dose dépendant de la localisation de l'infection	50 à 400 mg une fois par jour pendant 7 à 30 jours jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour éviter une infection de la muqueuse buccale et de la gorge	100 mg à 200 mg une fois par jour ou 200 mg 3 fois par semaine tant que vous présentez un risque de développer une infection
Pour traiter une mycose génitale	150 mg en dose unique
Pour diminuer le risque de récidive de mycose vaginale	150 mg tous les 3 jours à raison de 3 doses au total (Jour 1, Jour 4 et Jour 7), puis une fois par semaine pendant 6 mois tant que vous présentez un risque de développer une infection
Pour traiter une infection fongique de la peau et des ongles	Selon le site de l'infection, 50 mg une fois par jour, 150 mg une fois par semaine, 300 mg à 400 mg une fois par semaine pendant 1 à 4 semaines (jusqu'à 6 semaines pour le pied d'athlète ; pour le traitement des infections des ongles, traitement jusqu'au remplacement de l'ongle infecté)
Pour éviter de développer une infection à <i>Candida</i> (si votre système immunitaire est affaibli et ne fonctionne pas correctement)	200 à 400 mg une fois par jour tant que vous présentez un risque de développer une infection

## Adolescents âgés de 12 à 17 ans

Respectez la posologie indiquée par votre médecin (soit la posologie de l'adulte soit la posologie de l'enfant).

## Enfants jusqu'à 11 ans

La posologie maximale chez l'enfant est de 400 mg par jour.

La posologie sera basée sur le poids de l'enfant en kilogrammes.

Affection	Dose quotidienne
Mycose de la muqueuse et infections de la gorge dues à <i>Candida</i> – la dose et la durée dépendent de la sévérité de l'infection et de sa localisation	3 mg par kg de poids corporel (une dose de 6 mg par kg de poids corporel peut être utilisée le premier jour)
Méningite à cryptococoques ou infections fongiques internes dues à <i>Candida</i>	6 mg à 12 mg par kg de poids corporel
Pour empêcher les enfants de développer une infection à <i>Candida</i> (si leur système immunitaire ne fonctionne pas correctement)	3 mg à 12 mg par kg de poids corporel

### Enfants âgés de 0 à 4 semaines

Enfants âgés de 3 à 4 semaines :

Même posologie que ci-dessus mais à une fréquence de tous les 2 jours seulement. La posologie maximale est de 12 mg par kg de poids corporel toutes les 48 heures.

Enfants âgés de moins de 2 semaines :

Même posologie que ci-dessus mais à une fréquence de tous les 3 jours seulement. La posologie maximale est de 12 mg par kg de poids corporel toutes les 72 heures.

Il arrive parfois que les médecins prescrivent d'autres doses que celle-ci. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### Patients âgés

La dose usuelle adulte devrait être administrée sauf si vous souffrez de problèmes rénaux.

### Patients avec des problèmes rénaux

Votre médecin pourra modifier votre dose en fonction de l'état de votre fonction rénale.

### Si vous avez pris plus de Diflucan que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop de gélules en une seule fois, vous pourriez vous sentir mal. Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Les symptômes d'un éventuel surdosage peuvent être d'entendre, de voir, de ressentir ou de penser des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations et comportement paranoïaque). Une prise en charge (avec un traitement symptomatique et un lavage d'estomac, si nécessaire) peut être nécessaire.

### Si vous oubliez de prendre Diflucan

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez là dès que vous vous en rappelez. S'il est presque l'heure de votre dose suivante, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Diflucan peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Quelques personnes développent des **réactions allergiques** mais les réactions allergiques graves sont rares. Si vous présentez les symptômes suivants, **prévenez immédiatement votre médecin**.

- sifflement respiratoire soudain, difficultés à respirer ou oppression dans la poitrine

- gonflement des paupières, du visage ou des lèvres
- rougeur de la peau avec démangeaisons sur tout le corps ou démangeaisons au niveau de taches rouges
- éruption cutanée
- réactions cutanées sévères telles qu'une éruption entraînant la formation de bulles (pouvant toucher la bouche et la langue).

Diflucan peut affecter votre foie. Les signes de problèmes hépatiques comprennent:

- de la fatigue
- une perte d'appétit
- des vomissements
- un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)

Si l'un de ces signes survient, arrêtez de prendre Diflucan et **prévenez immédiatement votre médecin.**

#### **Autres effets indésirables :**

Par ailleurs, si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets indésirables fréquents qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 100 sont énumérés ci-dessous :

- maux de tête
- maux d'estomac, diarrhée, nausées, vomissements
- augmentations des tests sanguins liés au fonctionnement du foie
- éruption

Les effets indésirables peu fréquents qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 1000 sont énumérés ci-dessous :

- réduction du nombre de globules rouges pouvant entraîner une pâleur de la peau et provoquer une faiblesse ou un essoufflement
- diminution de l'appétit
- impossibilité de dormir, sensation de somnolence
- crise d'épilepsie, étourdissements, sensation de tourner, fourmillements, picotements ou engourdissement, modifications de la sensation du goût
- constipation, difficultés à digérer, gaz, sécheresse de la bouche
- douleurs musculaires
- atteinte du foie et jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)
- papules, bulles (urticaire), démangeaisons, augmentation des sueurs
- fatigue, sensation générale de malaise, fièvre

Les effets indésirables rares qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 10.000 sont énumérés ci-dessous :

- diminution du nombre de globules blancs (cellules sanguines qui contribuent à combattre les infections) et des plaquettes (cellules sanguines qui contribuent à arrêter les saignements)
- coloration rouge ou violette de la peau pouvant être due à un faible nombre de plaquettes ou à d'autres modifications des cellules sanguines
- modifications biochimiques sanguines (taux élevés de cholestérol, de graisses dans le sang)
- faible taux de potassium dans le sang
- tremblements
- anomalies à l'electrocardiogramme (ECG), modification de la fréquence ou du rythme cardiaque
- insuffisance hépatique
- réactions allergiques (parfois sévères), y compris éruption bulleuse généralisée et desquamation de la peau, réactions cutanées sévères, gonflement des lèvres ou du visage
- perte de cheveux

Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER DIFLUCAN

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Diflucan après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Diflucan

- La substance active est le fluconazole.
- Chaque gélule contient 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de fluconazole.
- Les autres composants sont :

**Contenu de la gélule :** lactose monohydraté, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et laurilsulfate de sodium.

### Composition de l'enveloppe de la gélule :

**Gélule à 50 mg:** gélatine, dioxyde de titane (E171) et bleu patenté V (E131)

**Gélule à 100 mg:** gélatine, dioxyde de titane (E171), érythrosine (E127) et bleu patenté V (E131)

**Gélule à 150 mg:** gélatine, dioxyde de titane (E171) et bleu patenté V (E131)

**Gélule à 200 mg:** gélatine, dioxyde de titane (E171), érythrosine (E127) et carmin d'indigo (E 132)

**Encre d'impression :** gomme laque (vernis), oxyde de fer noir, alcool N-butylique, alcool anhydre, eau purifiée, propylène glycol, alcool méthylique industriel, alcool isopropylique, solution forte d'ammoniaque, hydroxyde de potassium.

### Qu'est ce que Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg gélules et contenu de l'emballage extérieur

- Les gélules de Diflucan à 50 mg possèdent un corps blanc et une tête bleu turquoise. Elles portent les mentions "FLU-50" et "Pfizer" imprimées à l'encre noire.
- Les gélules de Diflucan à 100 mg possèdent un corps blanc et une tête bleue. Elles portent les mentions "FLU-100" et "Pfizer" imprimées à l'encre noire.
- Les gélules de Diflucan à 150 mg possèdent un corps bleu turquoise et une tête bleu turquoise. Elles portent les mentions "FLU-150" et "Pfizer" imprimées à l'encre noire.
- Les gélules de Diflucan à 200 mg possèdent un corps blanc et une tête violette. Elles portent les mentions "FLU-200" et "Pfizer" imprimées à l'encre noire.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg se présentent en boîtes de 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 ou 500 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est :**

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de {MA/Agence} :  
[A compléter au niveau national]

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 5 mg/ml solution buvable

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
fluconazole

#### **Veuillez lire attentivement de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous présentez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Diflucan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Diflucan
3. Comment prendre Diflucan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Diflucan
6. Informations supplémentaires

### **1. QU'EST-CE QUE DIFLUCAN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

Diflucan fait partie d'un groupe de médicaments appelés "antifongiques". La substance active est le fluconazole.

Diflucan est utilisé pour traiter les infections dues à des champignons et peut également être utilisé pour vous empêcher de développer une infection à *Candida*. La cause la plus fréquente des infections fongiques est une levure appelée *Candida*.

#### **Adultes**

Votre médecin pourra vous prescrire ce médicament pour traiter les infections fongiques suivantes :

- Méningite à cryptocques- infection fongique du cerveau
- Coccidiomycose- une maladie du système bronchopulmonaire
- Infections à *Candida*, retrouvées dans le sang, infections des organes (ex. cœur, poumons) ou des voies urinaires.
- Mycose de la muqueuse - infection de la muqueuse buccale, de la gorge et de plaies dues à une prothèse dentaire
- Mycose génitale - infection du vagin ou du pénis
- Infections cutanées - ex. pied d'athlète, herpès circiné, eczéma marginé de Hebra, infection des ongles

Vous pourriez aussi recevoir du Diflucan pour :

- éviter la récidive d'une méningite à cryptocques
- éviter la récidive d'une mycose de la muqueuse
- diminuer le risque de récidive de mycose vaginale
- éviter de développer une infection à *Candida* (si votre système immunitaire est affaibli et ne fonctionne pas correctement)

#### **Enfants et adolescents (0 à 17 ans)**

Votre médecin pourra vous prescrire ce médicament pour traiter les types suivants d'infections fongiques :

- Mycose de la muqueuse - infection de la muqueuse buccale, de la gorge
- Infections à *Candida*, retrouvées dans le sang, infections des organes (p.ex. cœur, poumons) ou des voies urinaires.

- Méningite à cryptocques- infection fongique du cerveau

Vous pourriez aussi recevoir du Diflucan pour :

- vous empêcher de développer une infection à *Candida* (si votre système immunitaire est affaibli et ne fonctionne pas correctement).
- éviter la récidive d'une méningite à cryptocques

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE DIFLUCAN

### Ne prenez jamais Diflucan :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au fluconazole, aux autres médicaments que vous avez pris pour traiter des infections fongiques ou à l'un des autres composants contenus dans Diflucan. Les symptômes peuvent être de type démangeaisons, rougeur de la peau ou difficultés à respirer
- si vous prenez de l'astémizole, de la terfénadine (médicaments antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies)
- si vous prenez du cisapride (utilisé pour les maux d'estomac)
- si vous prenez du pimozide (utilisé pour traiter des troubles mentaux)
- si vous prenez de la quinidine (utilisée pour traiter les troubles du rythme cardiaque)
- si vous prenez de l'érythromycine (antibiotique pour traiter les infections)

### Faites attention avec Diflucan

### Prévenez votre médecin :

- si vous avez des problèmes de foie ou de rein
- si vous souffrez d'une maladie du cœur, y compris des troubles du rythme cardiaque
- si vous avez des taux anormaux de potassium, de calcium ou de magnésium dans le sang
- si vous développez des réactions cutanées graves (démangeaisons, rougeurs de la peau ou des difficultés à respirer).

### Prise d'autres médicaments

Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous prenez de l'astémizole, de la terfénadine (un antihistaminique pour traiter les allergies) ou du cisapride (utilisé pour les maux d'estomac) ou du pimozide (utilisé pour traiter les troubles mentaux) ou de la quinidine (utilisée pour traiter les arythmies cardiaques) ou de l'érythromycine (un antibiotique pour traiter les infections) car ces produits ne doivent pas être pris avec Diflucan (voir la rubrique "Ne prenez jamais Diflucan").

Certains médicaments peuvent interagir avec Diflucan. Veillez à prévenir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- rifampicine ou rifabutine (antibiotiques destinés à traiter les infections)
- alfentanil, fentanyl (utilisés comme anesthésiques)
- amitriptyline, nortriptyline (utilisés comme antidépresseurs)
- amphotéricine B, voriconazole (antifongiques)
- médicaments qui fluidifient le sang afin d'éviter la formation de caillots sanguins (warfarine ou médicaments similaires)
- benzodiazépines (midazolam, triazolam ou médicaments similaires) utilisées pour vous aider à dormir ou pour soulager une anxiété
- carbamazépine, phénytoïne (utilisées pour traiter les crises d'épilepsie)
- nifédipine, isradipine, amlodipine, félodipine et losartan (contre l'hypertension artérielle)
- cyclosporine, évérolimus, sirolimus ou tacrolimus (pour prévenir le rejet du greffon)
- cyclophosphamide, vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine ou médicaments similaires) utilisés pour traiter le cancer
- halofantrine (utilisée pour traiter le paludisme)

- statines (atorvastatine, simvastatine et fluvastatine ou médicaments similaires) utilisées pour réduire l'hypercholestérolémie
- méthadone (utilisée contre les douleurs)
- célecoxib, flurbiprofène, naproxène, ibuprofène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS))
- contraceptifs oraux
- prednisone (corticoïde)
- zidovudine, également connue sous le nom d'AZT ; saquinavir (utilisé chez les patients infectés par le VIH)
- médicaments contre le diabète tels que le chlorpropamide, le glibenclamide, le glipizide ou le tolbutamide
- théophylline (utilisée pour contrôler l'asthme)
- vitamine A (complément nutritionnel)

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Prise de Diflucan avec la nourriture et les boissons**

Diflucan peut être pris avec ou sans nourriture.

#### **Grossesse et allaitement**

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous envisagez de l'être ou si vous allaitez. Vous ne devez pas prendre Diflucan pendant la grossesse ou l'allaitement sauf si votre médecin vous a autorisé à le faire.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### **Conduite et utilisation de machines**

Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des vertiges ou des crises d'épilepsie peuvent survenir.

#### **Informations importantes concernant certains composants de Diflucan**

Diflucan contient du saccharose (sucre).

- Si vous avez une intolérance à certains sucres, veuillez prendre contact avec votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Les doses de 10 ml contiennent 1.3 g de sucre. Ceci devra être pris en compte si vous avez du diabète.
- Peut être néfaste pour les dents s'il est utilisé pendant une durée de plus de 2 semaines.

Diflucan contient aussi du glycérol. Le glycérol peut causer des maux de tête, des maux d'estomac, et des diarrhées.

### **3. COMMENT PRENDRE DIFLUCAN**

**Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin.** En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Il est préférable de prendre le médicament à la même heure chaque jour.

Les doses habituelles de ce médicament pour les différentes infections sont présentées ci-dessous.

## Adultes

Affection	Dose
Pour traiter une méningite à cryptococques	400 mg le premier jour, puis 200 à 400 mg une fois par jour pendant 6 à 8 semaines ou plus si nécessaire. Les doses sont parfois augmentées jusqu'à 800 mg
Pour éviter la récidive d'une méningite à cryptococques	200 mg une fois par jour jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour traiter une coccidioïdomycose	200 à 400 mg une fois par jour pour une durée de 11 mois à 24 mois ou plus si nécessaire. Les doses sont parfois augmentées jusqu'à 800 mg
Pour traiter une infection fongique interne due à <i>Candida</i>	800 mg le premier jour, puis 400 mg une fois par jour jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour traiter une infection de la muqueuse buccale, de la gorge et de plaies dues à une prothèse dentaire	200 mg à 400 mg le premier jour, puis 100 mg à 200 mg jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour traiter une mycose muqueuse – la dose dépendant de la localisation de l'infection	50 à 400 mg une fois par jour pendant 7 à 30 jours jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour éviter une infection de la muqueuse buccale et de la gorge	100 mg à 200 mg une fois par jour ou 200 mg 3 fois par semaine tant que vous présentez un risque de développer une infection
Pour traiter une mycose génitale	150 mg en dose unique
Pour diminuer le risque de récidive de mycose vaginale	150 mg tous les 3 jours à raison de 3 doses au total (Jour 1, Jour 4 et Jour 7), puis une fois par semaine pendant 6 mois tant que vous présentez un risque de développer une infection
Pour traiter une infection fongique de la peau et des ongles	Selon le site de l'infection, 50 mg une fois par jour, 150 mg une fois par semaine, 300 mg à 400 mg une fois par semaine pendant 1 à 4 semaines (jusqu'à 6 semaines pour le pied d'athlète ; pour le traitement des infections des ongles, traitement jusqu'au remplacement de l'ongle infecté)
Pour éviter de développer une infection à <i>Candida</i> (si votre système immunitaire est affaibli et ne fonctionne pas correctement)	200 à 400 mg une fois par jour tant que vous présentez un risque de développer une infection

## Adolescents âgés de 12 à 17 ans

Respectez la posologie indiquée par votre médecin (soit la posologie de l'adulte soit la posologie de l'enfant).

## Enfants jusqu'à 11 ans

La posologie maximale chez l'enfant est de 400 mg par jour.

La posologie sera basée sur le poids de l'enfant en kilogrammes.

Affection	Dose quotidienne
Mycose de la muqueuse et infections de la gorge dues à <i>Candida</i> – la dose et la durée dépendent de la sévérité de l'infection et de sa localisation	3 mg par kg de poids corporel (une dose de 6 mg par kg de poids corporel peut être utilisée le premier jour)
Méningite à cryptococoques ou infections fongiques internes dues à <i>Candida</i>	6 mg à 12 mg par kg de poids corporel
Pour empêcher les enfants de développer une infection à <i>Candida</i> (si leur système immunitaire ne fonctionne pas correctement)	3 mg à 12 mg par kg de poids corporel

### Enfants âgés de 0 à 4 semaines

Enfants âgés de 3 à 4 semaines :

Même posologie que ci-dessus mais à une fréquence de tous les 2 jours seulement. La posologie maximale est de 12 mg par kg de poids corporel toutes les 48 heures.

Enfants âgés de moins de 2 semaines :

Même posologie que ci-dessus mais à une fréquence de tous les 3 jours seulement. La posologie maximale est de 12 mg par kg de poids corporel toutes les 72 heures.

Il arrive parfois que les médecins prescrivent d'autres doses que celle-ci. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### Patients âgés

La dose usuelle adulte devrait être administrée sauf si vous souffrez de problèmes rénaux.

### Patients avec des problèmes rénaux

Votre médecin pourra modifier votre dose en fonction de l'état de votre fonction rénale.

### Si vous avez pris plus de Diflucan que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop de Diflucan, vous pourriez vous sentir mal. Contactez votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Les symptômes d'un éventuel surdosage peuvent être d'entendre, de voir, de ressentir ou de penser des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations et comportement paranoïaque). Une prise en charge (avec un traitement symptomatique et un lavage d'estomac, si nécessaire) peut être nécessaire.

### Si vous oubliez de prendre Diflucan

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez là dès que vous vous en rappelez. S'il est presque l'heure de votre dose suivante, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Diflucan peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde

Quelques personnes développent des **réactions allergiques** mais les réactions allergiques graves sont rares. Si vous présentez les symptômes suivants, **prévenez immédiatement votre médecin**.

- sifflement respiratoire soudain, difficultés à respirer ou oppression dans la poitrine
- gonflement des paupières, du visage ou des lèvres

- rougeur de la peau avec démangeaisons sur tout le corps ou démangeaisons au niveau de taches rouges
- éruption cutanée
- réactions cutanées sévères telles qu'une éruption entraînant la formation de bulles (pouvant toucher la bouche et la langue).

Diflucan peut affecter votre foie. Les signes de problèmes hépatiques comprennent:

- de la fatigue
- une perte d'appétit
- des vomissements
- un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)

Si l'un de ces signes survient, arrêtez de prendre Diflucan et **prévenez immédiatement votre médecin.**

**Autres effets indésirables :**

Par ailleurs, si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets indésirables fréquents qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 100 sont énumérés ci-dessous :

- maux de tête
- maux d'estomac, diarrhée, nausées, vomissements
- augmentations des tests sanguins liés au fonctionnement du foie
- éruption

Les effets indésirables peu fréquents qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 1000 sont énumérés ci-dessous :

- réduction du nombre de globules rouges pouvant entraîner une pâleur de la peau et provoquer une faiblesse ou un essoufflement
- diminution de l'appétit
- impossibilité de dormir, sensation de somnolence
- crise d'épilepsie, étourdissements, sensation de tourner, fourmillements, picotements ou engourdissement, modifications de la sensation du goût
- constipation, difficultés à digérer, gaz, sécheresse de la bouche
- douleurs musculaires
- atteinte du foie et jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)
- papules, bulles (urticaire), démangeaisons, augmentation des sueurs
- fatigue, sensation générale de malaise, fièvre

Les effets indésirables rares qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 10.000 sont énumérés ci-dessous :

- diminution du nombre de globules blancs (cellules sanguines qui contribuent à combattre les infections) et des plaquettes (cellules sanguines qui contribuent à arrêter les saignements)
- coloration rouge ou violette de la peau pouvant être due à un faible nombre de plaquettes ou à d'autres modifications des cellules sanguines
- modifications biochimiques sanguines (taux élevés de cholestérol, de graisses dans le sang)
- faible taux de potassium dans le sang
- tremblements
- anomalies à l'électrocardiogramme (ECG), modification de la fréquence ou du rythme cardiaque
- insuffisance hépatique
- réactions allergiques (parfois sévères), y compris éruption bulleuse généralisée et desquamation de la peau, réactions cutanées sévères, gonflement des lèvres ou du visage
- perte de cheveux

Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER DIFLUCAN

- Pas de précautions particulières de conservations.
- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Diflucan après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Une fois ouvert, Diflucan peut être utilisé pendant une durée maximale de 30 jours.
- Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez des signes de détérioration telle qu'une odeur inhabituelle, une décoloration du produit, la présence de particules visibles ou la formation de cristaux.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Diflucan

- La substance active est le fluconazole.
- Les autres composants sont saccharose, glycérol à 85%, eau purifiée, acide citrique monohydraté, citrate de sodium et arôme de cerise liquide.

### Qu'est ce que Diflucan et contenu de l'emballage extérieur

Diflucan est une solution transparente, incolore à légèrement jaune ayant une plus grande viscosité que l'eau et fourni dans un flacon de verre brun contenant 750 mg de fluconazole avec un bouchon à vis. Présentation de 150 ml.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

### Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants:

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

### La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de {MA/Agence} :  
[A compléter au niveau national]

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 10 mg/ml poudre pour suspension buvable**  
**Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 40 mg/ml poudre pour suspension buvable**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
fluconazole

**Veuillez lire attentivement de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous présentez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Diflucan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Diflucan
3. Comment prendre Diflucan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Diflucan
6. Informations supplémentaires

### 1. QU'EST-CE QUE DIFLUCAN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Diflucan fait partie d'un groupe de médicaments appelés "antifongiques". La substance active est le fluconazole.

Diflucan est utilisé pour traiter les infections dues à des champignons et peut également être utilisé pour vous empêcher de développer une infection à *Candida*. La cause la plus fréquente des infections fongiques est une levure appelée *Candida*.

#### Adultes

Votre médecin pourra vous prescrire ce médicament pour traiter les infections fongiques suivantes :

- Méningite à cryptocoques- infection fongique du cerveau
- Coccidioidomycose- une maladie du système bronchopulmonaire
- Infections à *Candida*, retrouvées dans le sang, infections des organes (ex. cœur, poumons) ou des voies urinaires.
- Mycose de la muqueuse - infection de la muqueuse buccale, de la gorge et de plaies dues à une prothèse dentaire
- Mycose génitale - infection du vagin ou du pénis
- Infections cutanées - ex. pied d'athlète, herpès circiné, eczéma marginé de Hebra, infection des ongles

Vous pourriez aussi recevoir du Diflucan pour :

- éviter la récidive d'une méningite à cryptocoques
- éviter la récidive d'une mycose de la muqueuse
- diminuer le risque de récidive de mycose vaginale
- éviter de développer une infection à *Candida* (si votre système immunitaire est affaibli et ne fonctionne pas correctement)

## **Enfants et adolescents (0 à 17 ans)**

Votre médecin pourra vous prescrire ce médicament pour traiter les types suivants d'infections fongiques :

- Mycose de la muqueuse - infection de la muqueuse buccale, de la gorge
- Infections à *Candida*, retrouvées dans le sang, infections des organes (p.ex. cœur, poumons) ou des voies urinaires.
- Méningite à cryptocoques- infection fongique du cerveau

Vous pourriez aussi recevoir du Diflucan pour :

- vous empêcher de développer une infection à *Candida* (si votre système immunitaire est affaibli et ne fonctionne pas correctement).
- éviter la récidive d'une méningite à cryptocoques

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE DIFLUCAN**

### **Ne prenez jamais Diflucan :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au fluconazole, aux autres médicaments que vous avez pris pour traiter des infections fongiques ou à l'un des autres composants contenus dans Diflucan. Les symptômes peuvent être de type démangeaisons, rougeur de la peau ou difficultés à respirer
- si vous prenez de l'astémizole, de la terfénadine (médicaments antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies)
- si vous prenez du cisapride (utilisé pour les maux d'estomac)
- si vous prenez du pimozide (utilisé pour traiter des troubles mentaux)
- si vous prenez de la quinidine (utilisée pour traiter les troubles du rythme cardiaque)
- si vous prenez de l'érythromycine (antibiotique pour traiter les infections)

### **Faites attention avec Diflucan**

#### **Prévenez votre médecin :**

- si vous avez des problèmes de foie ou de rein
- si vous souffrez d'une maladie du cœur, y compris des troubles du rythme cardiaque
- si vous avez des taux anormaux de potassium, de calcium ou de magnésium dans le sang
- si vous développez des réactions cutanées graves (démangeaisons, rougeurs de la peau ou des difficultés à respirer).

#### **Prise d'autres médicaments**

Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous prenez de l'astémizole, de la terfénadine ( un antihistaminique pour traiter les allergies) ou du cisapride (utilisé pour les maux d'estomac) ou du pimozide (utilisé pour traiter les troubles mentaux) ou de la quinidine (utilisée pour traiter les arythmies cardiaques) ou de l'érythromycine (un antibiotique pour traiter les infections) car ces produits ne doivent pas être pris avec Diflucan (voir la rubrique "Ne prenez jamais Diflucan").

Certains médicaments peuvent interagir avec Diflucan. Veillez à prévenir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- rifampicine ou rifabutine (antibiotiques destinés à traiter les infections)
- alfentanil, fentanyl (utilisés comme anesthésiques)
- amitriptyline, nortriptyline (utilisés comme antidépresseurs)
- amphotéricine B, voriconazole (antifongiques)
- médicaments qui fluidifient le sang afin d'éviter la formation de caillots sanguins (warfarine ou médicaments similaires)
- benzodiazépines (midazolam, triazolam ou médicaments similaires) utilisées pour vous aider à dormir ou pour soulager une anxiété
- carbamazépine, phénytoïne (utilisées pour traiter les crises d'épilepsie)

- nifédipine, isradipine, amlodipine, félodipine et losartan (contre l'hypertension artérielle)
- ciclosporine, évérolimus, sirolimus ou tacrolimus (pour prévenir le rejet du greffon)
- cyclophosphamide, vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine ou médicaments similaires) utilisés pour traiter le cancer
- halofantrine (utilisée pour traiter le paludisme)
- statines (atorvastatine, simvastatine et fluvastatine ou médicaments similaires) utilisées pour réduire l'hypercholestérolémie
- méthadone (utilisée contre les douleurs)
- célecoxib, flurbiprofène, naproxène, ibuprofène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS))
- contraceptifs oraux
- prednisone (corticoïde)
- zidovudine, également connue sous le nom d'AZT ; saquinavir (utilisé chez les patients infectés par le VIH)
- médicaments contre le diabète tels que le chlorpropamide, le glibenclamide, le glipizide ou le tolbutamide
- théophylline (utilisée pour contrôler l'asthme)
- vitamine A (complément nutritionnel)

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Prise de Diflucan avec la nourriture et les boissons**

Diflucan peut être pris avec ou sans nourriture.

#### **Grossesse et allaitement**

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous envisagez de l'être ou si vous allaitez. Vous ne devez pas prendre Diflucan pendant la grossesse ou l'allaitement sauf si votre médecin vous a autorisé à le faire.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### **Conduite et utilisation de machines**

Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des vertiges ou des crises d'épilepsie peuvent survenir.

#### **Informations importantes concernant certains composants de Diflucan**

Diflucan poudre pour suspension buvable contient du saccharose (sucre).

- Si vous avez une intolérance à certains sucres, veuillez prendre contact avec votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Les doses de 10 ml contiennent 5,6 g ou plus de sucre. Il faut en tenir compte si vous avez un diabète.
- Peut être néfaste pour les dents s'il est utilisé pendant une durée de plus de 2 semaines.

### **3. COMMENT PRENDRE DIFLUCAN**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Il est préférable de prendre votre médicament chaque jour à la même heure.

Les doses habituelles de ce médicament pour les différentes infections sont présentées ci-dessous:

## Adultes

Affection	Dose
Pour traiter une méningite à cryptococques	400 mg le premier jour, puis 200 à 400 mg une fois par jour pendant 6 à 8 semaines ou plus si nécessaire. Les doses sont parfois augmentées jusqu'à 800 mg
Pour éviter la récidive d'une méningite à cryptococques	200 mg une fois par jour jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour traiter une coccidioïdomycose	200 à 400 mg une fois par jour pour une durée de 11 mois à 24 mois ou plus si nécessaire. Les doses sont parfois augmentées jusqu'à 800 mg
Pour traiter une infection fongique interne due à <i>Candida</i>	800 mg le premier jour, puis 400 mg une fois par jour jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour traiter une infection de la muqueuse buccale, de la gorge et de plaies dues à une prothèse dentaire	200 mg à 400 mg le premier jour, puis 100 mg à 200 mg jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour traiter une mycose muqueuse – la dose dépendant de la localisation de l'infection	50 à 400 mg une fois par jour pendant 7 à 30 jours jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour éviter la récidive d'une infection de la muqueuse buccale et de la gorge	100 mg à 200 mg une fois par jour ou 200 mg 3 fois par semaine tant que vous présentez un risque de développer une infection
Pour traiter une mycose génitale	150 mg en dose unique
Pour diminuer le risque de récidive de mycose vaginale	150 mg tous les 3 jours à raison de 3 doses au total (Jour 1, Jour 4 et Jour 7), puis une fois par semaine pendant 6 mois tant que vous présentez un risque de développer une infection
Pour traiter une infection fongique de la peau et des ongles	Selon le site de l'infection, 50 mg une fois par jour, 150 mg une fois par semaine, 300 mg à 400 mg une fois par semaine pendant 1 à 4 semaines (jusqu'à 6 semaines pour le pied d'athlète ; pour le traitement des infections des ongles, traitement jusqu'au remplacement de l'ongle infecté)
Pour éviter de développer une infection à <i>Candida</i> (si votre système immunitaire est affaibli et ne fonctionne pas correctement)	200 à 400 mg une fois par jour tant que vous présentez un risque de développer une infection

## Adolescents âgés de 12 à 17 ans

Respectez la posologie indiquée par votre médecin (soit la posologie de l'adulte soit la posologie de l'enfant).

## Enfants jusqu'à 11 ans

La posologie maximale chez l'enfant est de 400 mg par jour.

La posologie sera basée sur le poids de l'enfant en kilogrammes.

Affection	Dose quotidienne
Mycose de la muqueuse et infections de la gorge dues à <i>Candida</i> – la dose et la durée dépendent de la sévérité de l'infection et de sa localisation	3 mg par kg de poids corporel (une dose de 6 mg par kg de poids corporel peut être utilisée le premier jour)
Méningite à cryptococoques ou infections fongiques internes dues à <i>Candida</i>	6 mg à 12 mg par kg de poids corporel
Pour empêcher les enfants de développer une infection à <i>Candida</i> (si leur système immunitaire ne fonctionne pas correctement)	3 mg à 12 mg par kg de poids corporel

### Enfants âgés de 0 à 4 semaines

Enfants âgés de 3 à 4 semaines :

Même posologie que ci-dessus mais à une fréquence de tous les 2 jours seulement. La posologie maximale est de 12 mg par kg de poids corporel toutes les 48 heures.

Enfants âgés de moins de 2 semaines :

Même posologie que ci-dessus mais à une fréquence de tous les 3 jours seulement. La posologie maximale est de 12 mg par kg de poids corporel toutes les 72 heures.

Il arrive parfois que les médecins prescrivent d'autres doses que celle-ci. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### Patients âgés

La dose usuelle adulte devrait être administrée sauf si vous souffrez de problèmes rénaux.

### Patients avec des problèmes rénaux

Votre médecin pourra modifier votre dose en fonction de l'état de votre fonction rénale.

### Instructions pour préparer la suspension :

Il est recommandé que votre pharmacien prépare Diflucan poudre pour suspension buvable avant de vous le donner. Les instructions sont fournies dans une section de cette notice destinée aux professionnels de la santé.

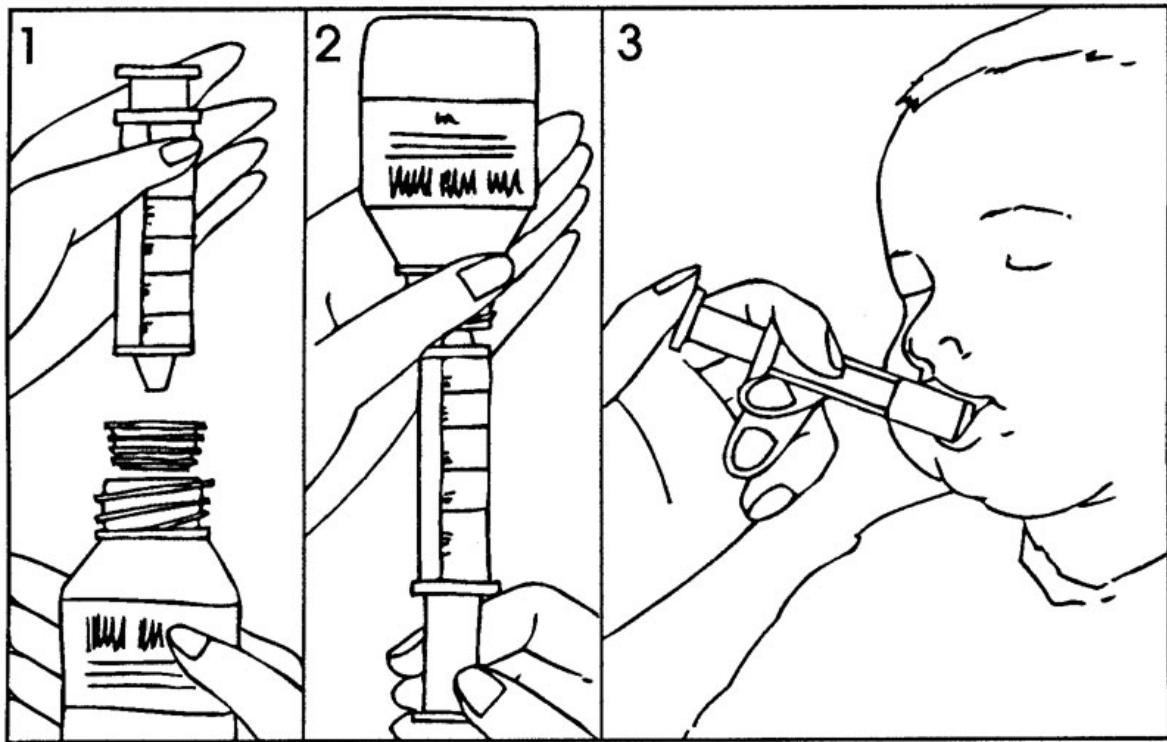
### Mode d'emploi :

Agiter le flacon fermé avec la suspension reconstituée avant chaque utilisation.

### Mode d'emploi de la seringue pédiatrique : (Applicable seulement si commercialisé dans votre pays)

Bien agiter la suspension préparée.

1. Ouvrir le flacon (bouchon de sécurité) ;
  2. Enfoncer l'embout adapté à la seringue dans le goulot du flacon (voir Figure 1) ;
  3. Retourner le flacon et la seringue et prélever la quantité prescrite par le médecin (Figure 2). Les graduations sur la seringue sont indiquées en ml.
- La posologie maximale pour les enfants est de 400 mg par jour (voir rubrique 3. Comment prendre Diflucan)
4. Détacher la seringue du flacon ;
  5. Pour les petits enfants, le médicament peut être administré directement dans la bouche au moyen de la seringue. Maintenir l'enfant en position debout pendant l'administration; diriger la seringue vers l'intérieur de la joue et injecter la suspension lentement dans la bouche de l'enfant (Figure 3). Pour les grands enfants, la quantité prélevée peut d'abord être transférée dans une cuillère pour ensuite être bue par l'enfant ;
  6. Nettoyer la seringue après usage ;
  7. Refermer le flacon avec le capuchon de sécurité ; laisser l'embout en place



#### **Si vous avez pris plus de Diflucan que vous n'auriez dû**

Si vous prenez trop de Diflucan, vous pourriez vous sentir mal. Contactez votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Les symptômes d'un éventuel surdosage peuvent être d'entendre, de voir, de ressentir ou de penser des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations et comportement paranoïaque). Une prise en charge (avec un traitement symptomatique et un lavage d'estomac, si nécessaire) peut être nécessaire.

#### **Si vous oubliez de prendre Diflucan**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rappelez. S'il est presque l'heure de votre dose suivante, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Diflucan peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Quelques personnes développent des **réactions allergiques** mais les réactions allergiques graves sont rares. Si vous présentez les symptômes suivants, **prévenez immédiatement votre médecin**.

- sifflement respiratoire soudain, difficultés à respirer ou oppression dans la poitrine
- gonflement des paupières, du visage ou des lèvres
- rougeur de la peau avec démangeaisons sur tout le corps ou démangeaisons au niveau de taches rouges
- éruption cutanée
- réactions cutanées sévères telles qu'une éruption entraînant la formation de bulles (pouvant toucher la bouche et la langue).

Diflucan peut affecter votre foie. Les signes de problèmes hépatiques comprennent:

- de la fatigue
- une perte d'appétit
- des vomissements
- un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)

Si l'un de ces signes survient, arrêtez de prendre Diflucan et **prévenez immédiatement votre médecin.**

#### **Autres effets indésirables :**

Par ailleurs, si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets indésirables fréquents qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 100 sont énumérés ci-dessous :

- maux de tête
- maux d'estomac, diarrhée, nausées, vomissements
- augmentations des tests sanguins liés au fonctionnement du foie
- éruption

Les effets indésirables peu fréquents qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 1000 sont énumérés ci-dessous :

- réduction du nombre de globules rouges pouvant entraîner une pâleur de la peau et provoquer une faiblesse ou un essoufflement
- diminution de l'appétit
- impossibilité de dormir, sensation de somnolence
- crise d'épilepsie, étourdissements, sensation de tourner, fourmillements, picotements ou engourdissement, modifications de la sensation du goût
- constipation, difficultés à digérer, gaz, sécheresse de la bouche
- douleurs musculaires
- atteinte du foie et jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)
- papules, bulles (urticaire), démangeaisons, augmentation des sueurs
- fatigue, sensation générale de malaise, fièvre

Les effets indésirables rares qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 10.000 sont énumérés ci-dessous :

- diminution du nombre de globules blancs (cellules sanguines qui contribuent à combattre les infections) et des plaquettes (cellules sanguines qui contribuent à arrêter les saignements)
- coloration rouge ou violette de la peau pouvant être due à un faible nombre de plaquettes ou à d'autres modifications des cellules sanguines
- modifications biochimiques sanguines (taux élevés de cholestérol, de graisses dans le sang)
- faible taux de potassium dans le sang
- tremblements
- anomalies à l'électrocardiogramme (ECG), modification de la fréquence ou du rythme cardiaque
- insuffisance hépatique
- réactions allergiques (parfois sévères), y compris éruption bulleuse généralisée et desquamation de la peau, réactions cutanées sévères, gonflement des lèvres ou du visage
- perte de cheveux

Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5. COMMENT CONSERVER DIFLUCAN**

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Diflucan après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

- Poudre pour suspension buvable (flacon de 60 ml):  
Garder le flacon bien fermé. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- Poudre pour suspension buvable (flacon de 175 ml):  
Conserver la poudre à une température ne dépassant pas 25°C. Garder le flacon bien fermé.
- Une fois reconstituée, conserver la suspension à une température ne dépassant pas 30°C, ne pas congeler.
- La durée de conservation de la suspension reconstituée est de 28 jours.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Diflucan

- La substance active est le fluconazole.
- Les autres composants sont: saccharose, silice colloïdale anhydre, dioxyde de titane (E 171) gomme xanthane, citrate de sodium, acide citrique anhydre, benzoate de sodium et essence naturelle d'orange (contenant de l'huile d'orange et de la maltodextrine).

### Qu'est ce que Diflucan 10 mg/ml et 40 mg/ml poudre pour suspension buvable et contenu de l'emballage extérieur:

#### Pour le flacon de 60 ml:

- Diflucan 10 mg/ml et 40 mg/ml poudre pour suspension buvable est une poudre sèche blanc à blanc cassé. Après l'ajout d'eau à la poudre (comme indiqué dans la notice pour les professionnels de la santé) une suspension aromatisée à l'orange contenant l'équivalent de 10 mg ou 40 mg de fluconazole par ml est formée.
- Dans chaque flacon, le mélange de poudre et d'eau forme 35 ml de suspension.
- Une cuillère mesure de 5 ml et/ou une seringue graduée de 5 ml avec un embout adapté seront fournies pour mesurer la dose exacte.

#### Pour le flacon de 175 ml:

- Diflucan 10 mg/ml poudre pour suspension buvable est une poudre sèche blanc à blanc cassé. Après l'ajout d'eau à la poudre (comme indiqué dans la notice pour les professionnels de la santé) une suspension aromatisée à l'orange contenant l'équivalent de 10 mg de fluconazole par ml est formée.
- Dans chaque flacon, le mélange de poudre et d'eau forme 100 ml de suspension.
- Un godet doseur est aussi fourni pour mesurer la dose exacte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

### Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants:

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

### La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de {MA/Agence} :  
[A compléter au niveau national]

---

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

**Instructions pour reconstituer la suspension:**

Après reconstitution de la suspension, on obtiendra une suspension blanche à blanche cassée à la saveur d'orange.

**Pour le flacon de 60 ml :**

1. Tapoter le flacon pour libérer la poudre.
2. Ajouter une petite quantité d'eau plate et agiter énergiquement. Ajouter de l'eau jusqu'au niveau marqué sur le flacon (cela équivaut à ajouter 24 ml d'eau).
3. Bien agiter pendant 1 à 2 minutes pour obtenir une suspension homogène.
4. Incrire la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 28 jours). Toute suspension non utilisée ne devra plus être utilisée après cette date et devra être retournée à votre pharmacien.

**Pour le flacon de 175 ml :**

1. Tapoter le flacon pour libérer la poudre.
2. Mesurer 66 ml d'eau plate et ajouter l'eau dans le flacon.
3. Bien agiter pendant 1 à 2 minutes pour obtenir une suspension homogène.
4. Incrire la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 28 jours). Toute suspension non utilisée ne devra plus être utilisée après cette date et devra être retournée à votre pharmacien.

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### Diflucan et noms associés (voir Annexe I) 2 mg/ml solution pour perfusion

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]  
fluconazole

#### **Veuillez lire attentivement de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous présentez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Diflucan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Diflucan
3. Comment prendre Diflucan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Diflucan
6. Informations supplémentaires

### **1. QU'EST-CE QUE DIFLUCAN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

Diflucan fait partie d'un groupe de médicaments appelés "antifongiques". La substance active est le fluconazole.

Diflucan est utilisé pour traiter les infections dues à des champignons et peut également être utilisé pour vous empêcher de développer une infection à *Candida*. La cause la plus fréquente des infections fongiques est une levure appelée *Candida*.

#### **Adultes**

Votre médecin pourra vous prescrire ce médicament pour traiter les infections fongiques suivantes :

- Méningite à cryptocques- infection fongique du cerveau
- Coccidiomycose- une maladie du système bronchopulmonaire
- Infections à *Candida*, retrouvées dans le sang, infections des organes (ex. cœur, poumons) ou des voies urinaires.
- Mycose de la muqueuse - infection de la muqueuse buccale, de la gorge et de plaies dues à une prothèse dentaire

Vous pourriez aussi recevoir du Diflucan pour :

- éviter la récidive d'une méningite à cryptocques
- éviter la récidive d'une mycose de la muqueuse
- éviter de développer une infection à *Candida* (si votre système immunitaire est affaibli et ne fonctionne pas correctement)

#### **Enfants et adolescents (0 à 17 ans)**

Votre médecin pourra vous prescrire ce médicament pour traiter les types suivants d'infections fongiques :

- Mycose de la muqueuse - infection de la muqueuse buccale, de la gorge
- Infections à *Candida*, retrouvées dans le sang, infections des organes (p.ex. cœur, poumons) ou des voies urinaires.
- Méningite à cryptocques- infection fongique du cerveau

Vous pourriez aussi recevoir du Diflucan pour :

- vous empêcher de développer une infection à *Candida* (si votre système immunitaire est affaibli et ne fonctionne pas correctement).
- éviter la récidive d'une méningite à cryptocques

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE DIFLUCAN

### Ne prenez jamais Diflucan :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au fluconazole, aux autres médicaments que vous avez pris pour traiter des infections fongiques ou à l'un des autres composants contenus dans Diflucan. Les symptômes peuvent être de type démangeaisons, rougeur de la peau ou difficultés à respirer
- si vous prenez de l'astémizole, de la terfénadine (médicaments antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies)
- si vous prenez du cisapride (utilisé pour les maux d'estomac)
- si vous prenez du pimozide (utilisé pour traiter des troubles mentaux)
- si vous prenez de la quinidine (utilisée pour traiter les troubles du rythme cardiaque)
- si vous prenez de l'érythromycine (antibiotique pour traiter les infections)

### Faites attention avec Diflucan

### Prévenez votre médecin :

- si vous avez des problèmes de foie ou de rein
- si vous souffrez d'une maladie du cœur, y compris des troubles du rythme cardiaque
- si vous avez des taux anormaux de potassium, de calcium ou de magnésium dans le sang
- si vous développez des réactions cutanées graves (démangeaisons, rougeurs de la peau ou des difficultés à respirer).

### Prise d'autres médicaments

Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous prenez de l'astémizole, de la terfénadine (un antihistaminique pour traiter les allergies) ou du cisapride (utilisé pour les maux d'estomac) ou du pimozide (utilisé pour traiter les troubles mentaux) ou de la quinidine (utilisée pour traiter les arythmies cardiaques) ou de l'érythromycine (un antibiotique pour traiter les infections) car ces produits ne doivent pas être pris avec Diflucan (voir la rubrique "Ne prenez jamais Diflucan").

Certains médicaments peuvent interagir avec Diflucan. Veillez à prévenir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- rifampicine ou rifabutine (antibiotiques destinés à traiter les infections)
- alfentanil, fentanyl (utilisés comme anesthésiques)
- amitriptyline, nortriptyline (utilisés comme antidépresseurs)
- amphotéricine B, voriconazole (antifongiques)
- médicaments qui fluidifient le sang afin d'éviter la formation de caillots sanguins (warfarine ou médicaments similaires)
- benzodiazépines (midazolam, triazolam ou médicaments similaires) utilisées pour vous aider à dormir ou pour soulager une anxiété
- carbamazépine, phénytoïne (utilisées pour traiter les crises d'épilepsie)
- nifédipine, isradipine, amlodipine, félodipine et losartan (contre l'hypertension artérielle)
- cyclosporine, évérolimus, sirolimus ou tacrolimus (pour prévenir le rejet du greffon)
- cyclophosphamide, vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine ou médicaments similaires) utilisés pour traiter le cancer
- halofantrine (utilisée pour traiter le paludisme)
- statines (atorvastatine, simvastatine et fluvastatine ou médicaments similaires) utilisées pour réduire l'hypercholestérolémie
- méthadone (utilisée contre les douleurs)

- célecoxib, flurbiprofène, naproxène, ibuprofène, lornoxicam, méloxicam, diclofénac (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS))
- contraceptifs oraux
- prednisone (corticoïde)
- zidovudine, également connue sous le nom d'AZT ; saquinavir (utilisé chez les patients infectés par le VIH)
- médicaments contre le diabète tels que le chlorpropamide, le glibenclamide, le glipizide ou le tolbutamide
- théophylline (utilisée pour contrôler l'asthme)
- vitamine A (complément nutritionnel)

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Grossesse et allaitement**

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous envisagez de l'être ou si vous allaitez et votre médecin décidera si vous devez prendre Diflucan.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

#### **Conduite et utilisation de machines**

Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des vertiges ou des crises d'épilepsie peuvent survenir.

#### **Informations importantes concernant certains composants de Diflucan**

Diflucan contient 0,154 mmol de sodium par ml. Cela est à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

### **3. COMMENT PRENDRE DIFLUCAN**

Ce médicament sera administré par votre médecin ou un infirmier par injection lente (perfusion) dans votre veine. Diflucan est fourni en solution. Il ne sera pas à diluer ultérieurement. Plus d'informations pour les professionnels de la santé sont disponibles à la fin de cette notice.

Les doses habituelles de ce médicament pour les différentes infections sont présentées ci-dessous. Demandez l'avis de votre médecin ou de votre infirmier si vous n'êtes pas sûr de la raison pour laquelle vous prenez Diflucan.

#### **Adultes**

<b>Affection</b>	<b>Dose</b>
Pour traiter une méningite à cryptocques	400 mg le premier jour, puis 200 à 400 mg une fois par jour pendant 6 à 8 semaines ou plus si nécessaire. Les doses sont parfois augmentées jusqu'à 800 mg
Pour éviter la récidive d'une méningite à cryptocques	200 mg une fois par jour jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour traiter une coccidioïdomycose	200 à 400 mg une fois par jour pour une durée de 11 mois à 24 mois ou plus si nécessaire. Les doses sont parfois augmentées jusqu'à 800 mg
Pour traiter une infection fongique interne due à <i>Candida</i>	800 mg le premier jour, puis 400 mg une fois par jour jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter

Pour traiter une infection de la muqueuse buccale, de la gorge et de plaies dues à une prothèse dentaire	200 mg à 400 mg le premier jour, puis 100 mg à 200 mg jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour traiter une mycose de la muqueuse – la dose dépendant de la localisation de l'infection	50 à 400 mg une fois par jour pendant 7 à 30 jours jusqu'à ce que l'on vous dise d'arrêter
Pour éviter une infection de la muqueuse buccale et de la gorge	100 mg à 200 mg une fois par jour ou 200 mg 3 fois par semaine tant que vous présentez un risque de développer une infection
Pour éviter de développer une infection à <i>Candida</i> (si votre système immunitaire est affaibli et ne fonctionne pas correctement)	200 à 400 mg une fois par jour tant que vous présentez un risque de développer une infection

#### **Adolescents âgés de 12 à 17 ans**

Respectez la posologie indiquée par votre médecin (soit la posologie de l'adulte soit la posologie de l'enfant).

#### **Enfants jusqu'à 11 ans**

La posologie maximale chez l'enfant est de 400 mg par jour.

La posologie sera basée sur le poids de l'enfant en kilogrammes.

Affection	Dose quotidienne
Mycose de la muqueuse et infections de la gorge dues à <i>Candida</i> – la dose et la durée dépendent de la sévérité de l'infection et de sa localisation	3 mg par kg de poids corporel (une dose de 6 mg par kg de poids corporel peut être utilisée le premier jour)
Méningite à cryptococoques ou infections fongiques internes dues à <i>Candida</i>	6 mg à 12 mg par kg de poids corporel
Pour empêcher les enfants de développer une infection à <i>Candida</i> (si leur système immunitaire ne fonctionne pas correctement)	3 mg à 12 mg par kg de poids corporel

#### **Enfants âgés de 0 à 4 semaines**

Enfants âgés de 3 à 4 semaines:

Même posologie que ci-dessus mais à une fréquence de tous les 2 jours seulement. La posologie maximale est de 12 mg par kg de poids corporel toutes les 48 heures.

Enfants âgés de moins de 2 semaines:

Même posologie que ci-dessus mais à une fréquence de tous les 3 jours seulement. La posologie maximale est de 12 mg par kg de poids corporel toutes les 72 heures.

Il arrive parfois que les médecins prescrivent d'autres doses que celle-ci. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Patients âgés**

La dose usuelle adulte devrait être administrée sauf si vous souffrez de problèmes rénaux.

#### **Patients avec des problèmes rénaux**

Votre médecin pourra modifier votre dose en fonction de l'état de votre fonction rénale.

### **Si vous avez pris plus de Diflucan que vous n'auriez dû**

Si vous craignez d'avoir reçu trop de Diflucan, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier. Les symptômes d'un éventuel surdosage peuvent être d'entendre, de voir, de ressentir ou de penser des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations et comportement paranoïaque).

### **Si vous oubliez de prendre Diflucan**

Etant donné que ce médicament vous sera administré sous stricte surveillance médicale, il est peu probable qu'une dose soit oubliée. Prévenez toutefois votre médecin ou votre pharmacien si vous pensez qu'une dose a été oubliée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Diflucan peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde

Quelques personnes développent des **réactions allergiques** mais les réactions allergiques graves sont rares. Si vous présentez les symptômes suivants, **prévenez immédiatement votre médecin.**

- sifflement respiratoire soudain, difficultés à respirer ou oppression dans la poitrine
- gonflement des paupières, du visage ou des lèvres
- rougeur de la peau avec démangeaisons sur tout le corps ou démangeaisons au niveau de taches rouges
- éruption cutanée
- réactions cutanées sévères telles qu'une éruption entraînant la formation de bulles (pouvant toucher la bouche et la langue).

Diflucan peut affecter votre foie. Les signes de problèmes hépatiques comprennent:

- de la fatigue
- une perte d'appétit
- des vomissements
- un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)

Si l'un de ces signes survient, arrêtez de prendre Diflucan et **prévenez immédiatement votre médecin.**

### **Autres effets indésirables:**

Par ailleurs, si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets indésirables fréquents qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 100 sont énumérés ci-dessous :

- maux de tête
- maux d'estomac, diarrhée, nausées, vomissements
- augmentations des tests sanguins liés au fonctionnement du foie
- éruption

Les effets indésirables peu fréquents qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 1000 sont énumérés ci-dessous :

- réduction du nombre de globules rouges pouvant entraîner une pâleur de la peau et provoquer une faiblesse ou un essoufflement
- diminution de l'appétit
- impossibilité de dormir, sensation de somnolence
- crise d'épilepsie, étourdissements, sensation de tourner, fourmillements, picotements ou engourdissement, modifications de la sensation du goût
- constipation, difficultés à digérer, gaz, sécheresse de la bouche

- douleurs musculaires
- atteinte du foie et jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)
- papules, bulles (urticaire), démangeaisons, augmentation des sueurs
- fatigue, sensation générale de malaise, fièvre

Les effets indésirables rares qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 10.000 sont énumérés ci-dessous :

- diminution du nombre de globules blancs (cellules sanguines qui contribuent à combattre les infections) et des plaquettes (cellules sanguines qui contribuent à arrêter les saignements)
- coloration rouge ou violette de la peau pouvant être due à un faible nombre de plaquettes ou à d'autres modifications des cellules sanguines
- modifications biochimiques sanguines (taux élevés de cholestérol, de graisses dans le sang)
- faible taux de potassium dans le sang
- tremblements
- anomalies à l'électrocardiogramme (ECG), modification de la fréquence ou du rythme cardiaque
- insuffisance hépatique
- réactions allergiques (parfois sévères), y compris éruption bulleuse généralisée et desquamation de la peau, réactions cutanées sévères, gonflement des lèvres ou du visage
- perte de cheveux

Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier.

## 5. COMMENT CONSERVER DIFLUCAN

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Diflucan après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Flacons en verre : Ne pas congeler.
- Poches en PVC plastifiées: A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler. Ce médicament est à usage unique. Après ouverture, toute quantité de perfusion non utilisée doit être jetée.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Diflucan

- La substance active est le fluconazole.
- Chaque ml contient 2 mg de fluconazole.
- Les autres composants sont : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

### Qu'est ce que Diflucan solution pour perfusion et contenu de l'emballage extérieur

- Diflucan est une solution transparente, incolore et sans particules visibles.
- Il se présente soit sous forme de flacon en verre contenant au total 50 mg, 100 mg, 200 mg ou 400 mg de fluconazole soit sous forme de 1, 5, 10 et 20 poche(s) en PVC plastifiée(s) contenant au total 200 mg ou 400 mg de fluconazole. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

**Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est :**

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de {MA/Agence} :  
[A compléter au niveau national]

---

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

La perfusion intraveineuse doit être administrée à une vitesse ne dépassant pas 10 ml/minute. Diflucan est formulé dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), chaque dose de 200 mg (flacon de 100 ml) contenant 15 mmol de Na<sup>+</sup> et 15 mmol de Cl<sup>-</sup>. Etant donné que Diflucan se présente sous forme d'une solution diluée dans du chlorure de sodium, il faudra veiller à la vitesse d'administration de la solution chez les patients nécessitant une restriction sodique ou hydrique.

La perfusion intraveineuse de fluconazole est compatible avec les liquides d'administration suivants :

- a) Dextrose à 5% et 20%
- b) Solution de Ringer
- c) Solution de Hartmann
- d) Chlorure de potassium dans du dextrose
- e) Bicarbonate de sodium à 4,2% et à 5%
- f) Aminosyne 3,5%
- g) Chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%)
- h) Dialaflex (solution de dialyse intrapéritonéale 6,36%)

Le fluconazole peut être perfusé par une tubulure existante avec l'un des liquides énumérés ci-dessus. Bien qu'aucune incompatibilité spécifique n'ait été observée, le mélange avec d'autres médicaments avant la perfusion n'est pas recommandé.

La solution pour perfusion est à usage unique.

D'un point de vue microbiologique, les dilutions doivent être utilisées immédiatement. Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, les conditions et le délai avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si cette dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

La dilution doit être réalisée en conditions d'asepsie. La solution doit être inspectée visuellement pour s'assurer de l'absence de particules et d'une décoloration avant l'administration. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et exempte de particules.

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