

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

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

Non modifié

##### 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés azolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Triflucan 50 mg, gélule ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique.

La coadministration avec la terfénadine est contre-indiquée chez les patients traités par Triflucan 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, pimozone, 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, Triflucan 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 lymphocutanées* sont limitées, ce qui ne permet pas de recommandations posologiques spécifiques.

###### Système rénal

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

###### Insuffisance surrénale

Le kétoconazole est connu pour provoquer une insuffisance surrénale qui peut également s'observer avec le fluconazole, même si les cas sont rares.

L'insuffisance surrénale liée à un traitement concomitant par prednisone est décrite dans la rubrique 4.5 Effet du fluconazole sur d'autres médicaments.

### Système hépatobiliaire

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

Triflucan 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 ictère). 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'électrocardiogramme. 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 Triflucan. 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.

Triflucan doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions proarythmogènes 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 Triflucan 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

Amiodarone : L'administration concomitante du fluconazole et de l'amiodarone peut entraîner un allongement du QT. Par conséquent, la prudence est recommandée si l'utilisation concomitante de ces 2 produits est nécessaire.

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 faisant l'objet de précautions d'emploi

#### 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.

Hydrochlorothiazide : Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, la coadministration de doses répétées d'hydrochlorothiazide à des volontaires sains recevant du fluconazole a augmenté de 40 % la concentration plasmatique du fluconazole. Un effet de cette ampleur ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie du fluconazole chez les sujets recevant simultanément des diurétiques.

#### 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, le CYP2C19 et 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 *Aspergillus 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 ou indanedione de façon concomitante au fluconazole. Un ajustement de la posologie de l'anticoagulant 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 célécoxib (200 mg), la C<sub>max</sub> et l'ASC du célécoxib ont augmenté de respectivement 68 % et 134 %. Une réduction de 50 % de la posologie du célécoxib 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 créatine kinase doivent être surveillés. Le traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être interrompu si les

concentrations de créatine 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 hypoglycémiantes: Le fluconazole prolonge la demi-vie sérique des sulfamides hypoglycémiantes 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 hypoglycémiantes 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, CYP2C19 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 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<sub>max</sub> 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.

Ivacaftor : L'association à l'ivacaftor, un régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR), a augmenté de 3 fois l'exposition à l'ivacaftor et a augmenté de 1,9 fois l'exposition à l'hydroxyméthyl-ivacaftor (M1). Une réduction de la dose d'ivacaftor à 150 mg une fois par jour est recommandée chez les patients prenant de façon concomitante des inhibiteurs modérés du CYP3A, tels que le fluconazole et l'érythromycine.

## 4.6. Grossesse et allaitement

### Grossesse

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).

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'augmentation du risque d'effets indésirables sur le fœtus.

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

Non modifié

### 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 Triflucan 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 ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie
Affections du système immunitaire			Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie
Affections psychiatriques		Somnolence, insomnie	
Affections du système nerveux	Céphalées	Crises d'épilepsie, paresthésie, étourdissements, altération du goût	Tremblements
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges	
Affections cardiaques			Torsade de pointe (voir rubrique 4.4), allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, nausées	Constipation, dyspepsie, flatulences, bouche sèche	
Affections hépatobiliaires	Augmentation de l'alanine aminotransférase (voir rubrique 4.4), augmentation de l'aspartate aminotransférase (voir rubrique 4.4), augmentation de la	Cholestase (voir rubrique 4.4), ictère (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)

	phosphatase alcaline sanguine (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	

\* y compris éruption fixe d'origine médicamenteuse

#### 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.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### **4.9. Surdosage**

Non modifié

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Non modifié

#### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Non modifié

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

Non modifié

### **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

#### **6.1. Liste des excipients**

Non modifié

#### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié



**6.3. Durée de conservation**

Non modifié

**6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

**11. DOSIMETRIE**

Non modifié

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### *Dénomination du médicament*

Non modifié

#### *Encadré*

Non modifié

#### *Sommaire notice*

Non modifié

### 1. QU'EST-CE QUE TRIFLUCAN 50 mg, gélule ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

#### *Classe pharmacothérapeutique*

Non modifié

#### *Indications thérapeutiques*

Non modifié

### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE TRIFLUCAN 50 mg, gélule?

#### *Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament*

Non modifié

#### *Contre-indications*

#### **Ne prenez jamais TRIFLUCAN 50 mg, gélule :**

- 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 ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6. Les symptômes peuvent être de type démangeaisons, rougeur de la peau ou difficultés à respirer
- si vous prenez de l'astémizole, de la terféndine (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)
- chez l'enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique

#### *Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

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

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Triflucan 50 mg, gélule :

- 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)
- si vous développez des signes d'insuffisance surrénale, un trouble dans lequel les glandes surrénales produisent des quantités insuffisantes de certaines hormones stéroïdiennes comme le cortisol (fatigue chronique ou prolongée, faiblesse musculaire, perte d'appétit, perte de poids, douleurs abdominales).

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

#### **Autres médicaments et TRIFLUCAN 50 mg, gélule**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

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 Triflucan (voir la rubrique "Ne prenez jamais Triflucan").

Certains médicaments peuvent interagir avec Triflucan. 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)
- célécoxib, 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)
- ivacaftor (utilisé pour traiter la mucoviscidose)
- amiodarone (utilisée pour traiter les battements cardiaques irréguliers ou arythmies)
- hydrochlorothiazide (un diurétique).

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Non modifié

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

##### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre Triflucan pendant la grossesse sauf si votre médecin vous a autorisé à le faire.

Vous pouvez continuer à allaiter après la prise d'une dose unique de Triflucan inférieure ou égale à 200 mg.

Vous ne devez pas allaiter si vous prenez une dose répétée de Triflucan.

#### *Sportifs*

Non modifié

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

Non modifié

#### *Liste des excipients à effet notoire*

Non modifié

### 3. COMMENT PRENDRE TRIFLUCAN 50 mg, gélule?

#### *Instructions pour un bon usage*

Non modifié

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

Non modifié

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

#### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

#### *Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

#### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, ce médicament 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 ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Si vous ressentez l'un des 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)

Triflucan 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 Triflucan 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 (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) sont :

- maux de tête
- maux d'estomac, diarrhée, nausées, vomissements
- augmentations des tests sanguins liés au fonctionnement du foie
- éruption

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) sont :

- 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 (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) sont :

- 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

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament

## **5. COMMENT CONSERVER TRIFLUCAN 50 mg, gélule ?**

Non modifié

*Date de péremption*

Non modifié

*Conditions de conservation*

Non modifié

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Non modifié

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

### **Titulaire**

Non modifié

### **Exploitant**

Non modifié

### **Fabricant**

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié