

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRIFLUCAN 50 mg, gélule.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 50 mg de fluconazole.

Excipient à effet notoire: chaque gélule contient aussi 49,70 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 n°4.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

- La méningite à cryptocoques (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 cutané-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 unguium* (onychomycose) lorsque l'utilisation d'autres agents n'est pas possible.

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

- Récidive de la méningite à cryptocoques 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 récurrences 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)).

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

Triflucan est utilisé pour le traitement des candidoses des muqueuses (oropharyngées, œsophagiennes), des candidoses invasives, des méningites à cryptocoques et pour la prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients immunodéprimés. Triflucan peut être utilisé comme

traitement d'entretien pour prévenir les récurrences de la méningite à cryptocoques 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 récurrence de l'infection active.

Adultes

<u>Indications</u>		<u>Posologie</u>	<u>Durée du traitement</u>
Cryptococcose	-Traitement des méningites à cryptocoques.	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 cryptocoques chez les patients avec un risque élevé de récurrence.	200 mg par jour	Durée indéterminée à une dose quotidienne de 200 mg.
Coccidioïdomycose		200 mg à 400 mg par jour	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.
Candidose invasive		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.

Traitement de la candidose muqueuses	<i>-Candidose oropharyngée</i>	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.
	<i>-Candidose œsophagienne</i>	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.
	<i>- Candidurie</i>	200 mg à 400 mg par jour	7 à 21 jours. Des périodes plus longues peuvent être utilisées chez les patients sévèrement immunodéprimés.
	<i>-Candidose atrophique chronique</i>	50 mg par jour	14 jours
	<i>-Candidose cutanéomuqueuse chronique</i>	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.
Prévention de rechute d'une candidose des muqueuses chez les patients infectés par le VIH présentant un haut risque de récurrence	<i>-Candidose oropharyngée</i>	100 à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine.	Période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.
	<i>-Candidose œsophagienne</i>	100 mg à 200 mg par jour ou 200 mg 3 fois par semaine.	Période indéterminée chez les patients avec une immunosuppression chronique.
Candidose génitale	<i>-Candidose vaginale aiguë</i> <i>-Balanite candidosique</i>	150 mg	Dose unique.
	<i>-Traitement et prévention des candidoses vaginales récidivantes (4 épisodes par an ou plus).</i>	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.

Dermatomycose	- <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.
Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients atteints de neutropénie prolongée		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 ³).

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. Triflucan 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) :

<u>Indication</u>	<u>Posologie</u>	<u>Recommandations</u>
- 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 cryptocoques	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 récurrence	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).

Groupe d'âge	Posologie	Recommandations
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

Triflucan 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.

Les gélules ne sont pas indiquées chez l'enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique.

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 terfénaire 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 lymphocutanée* 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. Le fluconazole entraîne un allongement de l'intervalle QT par inhibition du courant du canal potassique à rectification (I_{kr}). L'allongement de l'intervalle QT entraîné par d'autres médicaments (tel que l'amiodarone) peut être amplifié par l'inhibition du cytochrome P450 (CYP) 3A4. 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 structurale, des anomalies électrolytiques et des associations médicamenteuses susceptibles d'y contribuer. Les patients souffrant d'hypokaliémie et d'insuffisance cardiaque avancée ont un risque plus élevé de développer des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles et des torsades de pointes.

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

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 une précaution d'emploi

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, notamment en cas de forte dose de fluconazole (800 mg).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi et nécessitant un ajustement de dose

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'ASC₁₀ 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), telles que 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_{max} 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'ASC₂₄ 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 hypoglycémiant 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 hypoglycémiant 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^{er} jour, puis 200 mg toutes les 12 heures pendant 2,5 jours) et de fluconazole par voie orale (400 mg le 1^{er} 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 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.

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. Fertilité, 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 standards (<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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être prévenus du risque de survenue de crises d'épilepsie ou de vertiges (voir rubrique 4.8) pendant le traitement par Triflucan 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 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 phosphatase alcaline sanguine (voir rubrique 4.4)	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)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	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
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		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.

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage avec Triflucan 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

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

Mécanisme 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/Pharmacodynamique

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.

Mécanismes 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 ^A 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.

Élimination

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 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et elle a été atteinte 1,3 heure après la prise. L'ASC moyenne a été de $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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 $\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$) 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 lors des études non cliniques qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Cancérogène

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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ (environ 2-7 fois la dose recommandée chez l'homme). Les rats mâles traités par 5 et 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ ont présenté une augmentation de l'incidence en adénomes hépatocellulaires.

Mutagenèse

Le fluconazole, avec ou sans activation métabolique, était négatif au test de mutagénicité effectué sur 4 souches de *Salmonella typhimurium* et sur le système lymphatique L5178Y de la souris. Les études cytogénétiques in vivo (cellules de moelle osseuse de souris après l'administration orale de fluconazole) et in vitro (lymphocytes humains exposés au fluconazole à 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$) n'ont montré aucune preuve de mutation chromosomique.

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'oestrogènes 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

Plaquettes en PVC transparent ou plaquettes en PVC/PVDC 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 médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

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

- 34009 330 551 0 3 : 7 gélules sous plaquettes (PVC-Aluminium).
- 34009 330 552 7 1 : 14 gélules sous plaquettes (PVC-Aluminium).
- 34009 556 136 4 0 : 100 gélules sous plaquettes (PVC-Aluminium).

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

Date de première autorisation: 08 mars 1998

Date de dernier renouvellement: 27 octobre 2011 (illimité)

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

Liste I

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur et boîte (gélules).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRIFLUCAN 50 mg, gélule

Fluconazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque gélule contient 50 mg de fluconazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule.

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.

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

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

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

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

Sans objet.

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

Titulaire

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Exploitant

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

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

Médicament autorisé N° :

- 34009 330 551 0 3
- 34009 330 552 7 1
- 34009 556 136 4 0

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes (gélules)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRIFLUCAN 50 mg, gélule.

Fluconazole.

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

PFIZER HOLDING FRANCE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sans objet.

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

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

TRIFLUCAN 50 mg, gélule

Fluconazole

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que TRIFLUCAN 50 mg, gélule et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TRIFLUCAN 50 mg, gélule ?
3. Comment prendre TRIFLUCAN 50 mg, gélule ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver TRIFLUCAN 50 mg, gélule ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

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

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

Triflucan fait partie d'un groupe de médicaments appelés « antifongiques ». La substance active est le fluconazole.

Triflucan 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
- Coccidioïdomycose- 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 Triflucan pour :

- éviter la récurrence d'une méningite à cryptocoques
- éviter la récurrence d'une mycose de la muqueuse
- diminuer le risque de récurrence 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 Triflucan pour :

- vous empêcher de développer une infection à *Candida* (si votre système immunitaire est affaibli et ne fonctionne pas correctement)
- éviter la récurrence d'une méningite à cryptocoques.

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

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 terfénadine (médicaments antihistaminiques utilisés pour traiter les allergies)
- si vous prenez du cisapride (utilisé pour les maux d'estomac)
- si vous prenez du pimozone (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.

Avertissements et précautions

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).

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 pimozone (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).

TRIFLUCAN 50 mg, gélule avec des aliments et boissons

Vous pouvez prendre votre médicament au cours ou en dehors des repas.

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

Sans objet.

Conduite de véhicules 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.

TRIFLUCAN 50 mg, gélule contient du lactose (sucre du lait).

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 TRIFLUCAN 50 mg, gélule ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Les gélules ne sont pas indiquées chez l'enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique.

Avalez la gélule entière avec un verre d'eau. Il est préférable de prendre les gélules à la même heure chaque jour.

Les doses recommandées de ce médicament pour les différentes indications 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 récurrence 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 récurrence 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 cryptocoques 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.

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 TRIFLUCAN 50 mg, gélule que vous n'auriez dû :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

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 TRIFLUCAN 50 mg, gélule :

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 arrêtez de prendre TRIFLUCAN 50 mg, gélule :

Sans objet.

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/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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 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.anism.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 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient TRIFLUCAN 50 mg, gélule

- La substance active est: le fluconazole.
Chaque gélule contient 50 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 TRIFLUCAN 50 mg, gélule et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Triflucan à 50 mg possèdent un corps blanc et une tête bleue turquoise. Elles portent les mentions "FLU-50" et "Pfizer" imprimées à l'encre noire.

Triflucan 50 mg se présente 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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

PFIZER PFE FRANCE

23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Fabricant

FAREVA AMBOISE

ZONE INDUSTRIELLE
29 ROUTE DES INDUSTRIES
37530 POCE-SUR-CISSE

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

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants : Conformément à la réglementation en vigueur.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).