

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr**SPORANOX<sup>®</sup>

itraconazole

solution orale à 10 mg/ml

Agent antifongique

Janssen Inc.  
19 Green Belt Drive  
Toronto (Ontario)  
M3C 1L9

[www.janssen.ca](http://www.janssen.ca)

Date de préparation :  
6 juin 2002

Date de révision :  
20 mars 2015

**Numéro de contrôle de la présentation : 180646**

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2015 Janssen Inc.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	27
SURDOSAGE.....	29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	32
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>33</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	33
ESSAIS CLINIQUES.....	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	36
MICROBIOLOGIE.....	42
TOXICOLOGIE.....	45
RÉFÉRENCES.....	52
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>54</b>

Pr **SPORANOX®**

itraconazole

solution orale à 10 mg/ml

Agent antifongique

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	Solution 10 mg/ml	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>.</i>

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

La solution orale SPORANOX® (itraconazole) à 10 mg/ml est indiquée pour le traitement des candidoses buccales et/ou œsophagiennes chez les patients adultes séropositifs au VIH ou autrement immunodéprimés.

La solution orale SPORANOX® n'a pas été étudiée comme traitement des candidoses buccales et/ou œsophagiennes chez des patients neutropéniques. Étant donné ses propriétés pharmacocinétiques (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine**), la solution orale SPORANOX® n'est pas recommandée comme traitement initial chez des patients présentant un risque immédiat de candidose généralisée.

Remarque : La solution orale SPORANOX® et les capsules SPORANOX® ne sont pas mutuellement substituables.

#### **Gériatrie (> 65 ans) :**

On ne dispose que de données limitées sur l'utilisation de la solution orale SPORANOX® chez les patients âgés. Il est conseillé d'utiliser la solution orale SPORANOX® chez ces patients uniquement s'il est établi que les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques potentiels (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**).

### Pédiatrie (< 18 ans) :

L'efficacité et l'innocuité de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

### CONTRE-INDICATIONS

- SPORANOX<sup>®</sup> (itraconazole) ne doit pas être administré chez des patients présentant des signes d'une dysfonction ventriculaire telle que l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou ayant des antécédents d'ICC, sauf en cas de traitement d'une infection susceptible de mettre la vie en danger ou d'autres infections graves (voir **Tableau 1, Inhibiteurs calciques; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes et Cardiovasculaire, Chez le patient atteint d'une maladie cardiaque sous-jacente, EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).
- L'administration concomitante de médicaments métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>, un puissant inhibiteur du CYP3A4, entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut augmenter ou prolonger à la fois leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables de manière telle qu'une situation potentiellement grave pourrait survenir. Les médicaments qui sont contre-indiqués en association avec de l'itraconazole sont énumérés au tableau 1 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses importantes et Aperçu**).

**Tableau 1 : Médicaments contre-indiqués avec la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>**

Classe médicamenteuse	Médicaments contre-indiqués	Commentaires cliniques
Analgésiques	lévacétylméthadol (lévométhadyl) <sup>‡</sup>	Le lévacétylméthadol (lévométhadyl) est métabolisé par le CYP3A4 et est connu pour allonger l'intervalle QT. L'administration concomitante de lévacétylméthadol et de SPORANOX <sup>®</sup> pourrait entraîner des événements cardiovasculaires graves.
	méthadone	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de méthadone, administrée en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires graves, y compris une prolongation de l'intervalle QTc et l'apparition de torsades de pointes.
Antiarythmiques	disopyramide dofétilide <sup>‡</sup> dronédarone quinidine	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de ces médicaments, lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires graves, y compris une prolongation de l'intervalle QTc.
Antibactériens	télithromycine <sup>‡</sup> , chez les sujets	L'augmentation potentielle des concentrations

Classe médicamenteuse	Médicaments contre-indiqués	Commentaires cliniques
	atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance hépatique grave	plasmatiques de télichromycine chez les sujets qui présentent une insuffisance rénale grave ou une insuffisance hépatique grave, lorsqu'elle est administrée en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires graves, y compris une prolongation de l'intervalle QTc et l'apparition de torsades de pointes.
Anticoagulants et antiplaquettaires	ticagrélor	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de ticagrélor, lorsqu'il est administré en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque de réactions indésirables graves, comme les saignements.
Anthelminthiques et antiprotozoaires	halofantrine <sup>‡</sup>	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques d'halofantrine, lorsqu'elle est administrée en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires graves, y compris une prolongation de l'intervalle QTc.
Antihistaminiques	astémizole <sup>‡</sup> mizolastine <sup>‡</sup> terfénadine <sup>‡</sup>	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques d'astémizole, de mizolastine ou de terfénadine, lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires graves, y compris une prolongation de l'intervalle QTc.
Antimigraineux	alcaloïdes de l'ergot de seigle, comme la dihydroergotamine l'ergométrine (ergonovine) l'ergotamine la méthylergométrine (méthylergonovine) <sup>‡</sup>  élétriptan	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle, lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque d'ergotisme, soit un risque d'angiospasmе pouvant causer une ischémie cérébrale et/ou une ischémie des membres.  La coadministration d'élétriptan et de SPORANOX <sup>®</sup> peut augmenter les concentrations plasmatiques d'élétriptan, ce qui pourrait entraîner des événements indésirables graves.
Antinéoplasiques	irinotécan	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques d'irinotécan, administré en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque d'événements indésirables potentiellement fatals.
Antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques	lurasidone midazolam par voie orale <sup>‡</sup> pimozide sertindole <sup>‡</sup> triazolam	L'administration concomitante de SPORANOX <sup>®</sup> et de midazolam par voie orale ou de triazolam peut multiplier plusieurs fois les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Cela peut potentialiser et prolonger leurs effets hypnotiques et sédatifs, surtout en cas d'administration répétée ou chronique.  L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de pimozide, administré en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître

Classe médicamenteuse	Médicaments contre-indiqués	Commentaires cliniques
		le risque d'événements cardiovasculaires graves, y compris une prolongation de l'intervalle QTc et l'apparition de torsades de pointes. L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de sertindole, lorsqu'il est administré en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires graves, y compris une prolongation de l'intervalle QTc.
Inhibiteurs calciques	bépridil <sup>‡</sup> félodipine, lercanidipine <sup>‡</sup> nisoldipine <sup>‡</sup>	Les inhibiteurs calciques peuvent avoir un effet inotrope négatif susceptible de s'ajouter à ceux de l'itraconazole. L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques, administrés en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque d'insuffisance cardiaque congestive.
Médicaments cardiovasculaires, autres	ivabradine <sup>‡</sup> ranolazine	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de ranolazine, administrée en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires graves, y compris une prolongation de l'intervalle QTc. L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques d'ivabradine, lorsqu'elle est administrée en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque de bradycardie excessive.
Diurétiques	éplérénone	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques d'éplérénone, administrée en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque d'hyperkaliémie et d'hypotension.
Médicaments gastro-intestinaux	cisapride <sup>‡</sup> dompéridone	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de ces médicaments, administrés en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires graves, y compris une prolongation de l'intervalle QTc.
Régulateurs du métabolisme des lipides	lovastatine simvastatine	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de lovastatine et de simvastatine, administrées en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque de toxicité dans les muscles squelettiques, y compris la rhabdomyolyse.
Médicaments urologiques	fésotérodine, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée à grave, ou d'insuffisance hépatique modérée à grave  solifénacine, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave, ou d'insuffisance hépatique modérée à grave	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de fésotérodine chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée à grave ou hépatique modérée à grave, lorsqu'elle est administrée en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque de réactions indésirables graves, y compris les effets anticholinergiques. L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de solifénacine chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance hépatique modérée à grave, lorsqu'elle est administrée en concomitance avec

Classe médicamenteuse	Médicaments contre-indiqués	Commentaires cliniques
		SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque de réactions indésirables graves, y compris une prolongation de l'intervalle QT.
Autres	colchicine, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de colchicine chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, administrée en concomitance avec SPORANOX <sup>®</sup> , peut accroître le risque d'événements indésirables potentiellement fatals.

† Non commercialisé(e) au Canada.

- SPORANOX<sup>®</sup> est contre-indiqué chez des patients présentant une hypersensibilité connue à l'itraconazole ou aux excipients. Pour obtenir une liste complète des excipients, veuillez consulter **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- On dispose de peu d'information concernant la possibilité d'une hypersensibilité croisée entre l'itraconazole et d'autres antifongiques azolés, mais la prudence est de règle lorsqu'on prescrit SPORANOX<sup>®</sup> à des patients qui présentent une hypersensibilité à d'autres agents azolés.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- **Insuffisance cardiaque congestive** : la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> (itraconazole) ne doit pas être administrée chez les patients présentant des signes d'une dysfonction ventriculaire telle que l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou ayant des antécédents d'ICC, sauf en cas de traitement d'une infection susceptible de mettre la vie en danger ou d'autres infections graves. Si des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive surviennent pendant l'administration de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>, on doit interrompre l'administration. Lors d'une administration par voie intraveineuse à des chiens anesthésiés et à des volontaires sains, on a observé un effet inotrope négatif (voir **CONTRE-INDICATIONS, Tableau 1, Inhibiteurs calciques; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Chez le patient atteint d'une maladie cardiaque sous-jacente, EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).
- **Interactions médicamenteuses** : L'administration concomitante d'un certain nombre de substrats du CYP3A4 et de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> est contre-indiquée. L'administration concomitante de médicaments métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et de SPORANOX<sup>®</sup>, un puissant inhibiteur du CYP3A4, entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut augmenter ou prolonger à la fois leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables de manière telle qu'une situation potentiellement grave pourrait survenir. Par exemple, des concentrations plasmatiques accrues de certains de ces médicaments peuvent entraîner une

prolongation de l'intervalle QT et des tachyarythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes, un type d'arythmie potentiellement fatale. Les médicaments contre-indiqués sont énumérés dans le **tableau 1** (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses importantes** et **Aperçu**).

- **Toxicité hépatique** : la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> a été associée à de rares cas de toxicité hépatique grave, y compris des cas d'insuffisance hépatique et de mort. Certains de ces cas ne présentaient pas de maladie du foie préexistante ni d'autre état pathologique grave sous-jacent et certains sont apparus dès la première semaine de traitement. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique. Si des signes ou symptômes cliniques pouvant indiquer une dysfonction hépatique se manifestent, tels qu'anorexie, nausées, vomissements, ictère, fatigue, douleurs abdominales, urine foncée ou selles décolorées, il faut interrompre le traitement et effectuer des tests de la fonction hépatique. La continuation ou la reprise du traitement avec la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> est fortement déconseillée à moins qu'il ne s'agisse d'une situation grave ou pouvant menacer la vie et où les avantages escomptés l'emportent sur les risques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Généralités**

**La solution orale SPORANOX<sup>®</sup> et les capsules SPORANOX<sup>®</sup> ne sont pas mutuellement substituables.** La solution orale SPORANOX<sup>®</sup> est indiquée uniquement pour le traitement des candidoses oropharyngiennes et/ou œsophagiennes. L'efficacité de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> dans d'autres indications est inconnue. Les deux formes posologiques présentent des profils d'absorption différents (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine**).

Il est conseillé de surveiller la fonction hépatique des patients sous traitement continu pendant plus d'un mois et de ceux qui présenteraient des symptômes tels qu'anorexie, nausées, vomissements, fatigue, douleurs abdominales ou urine foncée. Si les tests se révèlent anormaux, il faut mettre fin au traitement.

En cas de candidose systémique, si on soupçonne la présence de souches de *Candida* résistantes au fluconazole, on ne peut présumer que ces souches seront sensibles à l'itraconazole; par conséquent, il est recommandé d'évaluer leur sensibilité avant d'instaurer un traitement par l'itraconazole (voir **MICROBIOLOGIE, Résistance et résistance croisée**).

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Parmi ses excipients, la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> contient de l'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, substance qui, dans une étude portant sur le pouvoir carcinogène, a provoqué des adénocarcinomes du gros intestin et du pancréas exocrine chez le rat. Ce phénomène ne s'est pas reproduit au cours d'une étude semblable menée chez la souris. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.



Voir **TOXICOLOGIE, Carcinogénèse** pour des renseignements sur les données obtenues avec l'itraconazole chez les animaux.

## **Cardiovasculaire**

### **Dysrythmies cardiaques**

Des cas de dysrythmies cardiaques mettant la vie du patient en danger et des cas de mort subite se sont produits chez des patients traités par des médicaments comme le cisapride<sup>‡</sup>, la méthadone, le pimozide, le lévaccétylméthadol (lévométhadyl)<sup>‡</sup> ou la quinidine en concomitance avec l'itraconazole et/ou d'autres inhibiteurs du CYP3A4. L'administration concomitante de ces médicaments avec l'itraconazole est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses importantes et Interactions médicament-médicament**).

<sup>‡</sup> Non commercialisé au Canada.

### **Chez le patient atteint d'une maladie cardiaque sous-jacente**

SPORANOX<sup>®</sup> a été associé à des cas signalés d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). Lors de la surveillance en postcommercialisation, l'insuffisance cardiaque a été rapportée plus fréquemment chez des patients recevant une dose quotidienne totale de 400 mg d'itraconazole que parmi ceux recevant des doses quotidiennes totales moins élevées. Ceci laisse entendre que le risque d'insuffisance cardiaque pourrait augmenter en fonction de la dose quotidienne totale d'itraconazole.

La solution orale SPORANOX<sup>®</sup> ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des signes de dysfonction ventriculaire telle que l'ICC ou des antécédents d'ICC, à moins que les avantages escomptés ne l'emportent nettement sur les risques.

L'évaluation des avantages et des risques devrait prendre en considération des facteurs tels que la gravité de l'indication, le schéma posologique (p. ex. la dose quotidienne totale) et les facteurs de risque d'insuffisance cardiaque congestive de l'individu. Ces facteurs de risque comprennent les maladies cardiaques telles que la cardiopathie ischémique ou valvulaire, les pneumopathies marquées telles que la maladie pulmonaire obstructive chronique, l'insuffisance rénale et d'autres troubles œdémateux. Ces patients doivent être informés des signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et traités avec précaution. Ils doivent être surveillés au cours du traitement et, en cas d'apparition de signes ou symptômes d'ICC, on doit cesser le traitement par la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> (voir **EFFETS INDÉSIRABLES - Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Un effet inotrope négatif a été démontré sous l'action de l'itraconazole. Lors d'une administration par voie intraveineuse à des chiens anesthésiés, on a observé un effet inotrope négatif proportionnel à la dose. Dans une étude de SPORANOX<sup>®</sup> par injection chez des volontaires sains (n = 8), on a observé une diminution transitoire asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche en utilisant la tomographie par émission monophotonique synchronisée. Cette diminution a disparu avant la prochaine perfusion, 12 heures plus tard.

Les inhibiteurs calciques peuvent avoir des effets inotropes négatifs susceptibles de s'ajouter à ceux de l'itraconazole. De plus, l'itraconazole peut entraver le métabolisme des inhibiteurs calciques. On doit donc user de prudence lorsqu'on administre l'itraconazole avec des inhibiteurs calciques étant donné le risque accru d'ICC. L'administration concomitante de SPORANOX<sup>®</sup> et de félodipine ou de nisoldipine est contre-indiquée.

Des cas d'ICC, d'œdème périphérique et d'œdème pulmonaire ont été signalés pendant la période postcommercialisation chez des patients traités pour onychomycose et/ou des infections fongiques systémiques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES - Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

### **Oto-rhino-laryngologique**

#### Perte auditive

On a signalé une perte auditive transitoire ou permanente chez des patients sous traitement par itraconazole. Parmi ces rapports, plusieurs font état d'une administration concomitante, et contre-indiquée, de quinidine (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Bien qu'en général la perte auditive soit spontanément résolutive après l'arrêt du traitement, il est possible qu'elle persiste chez certains patients.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

#### Effets hépatiques

De rares cas de toxicité hépatique grave (y compris des cas d'insuffisance hépatique et des cas de mort) ont été observés avec le traitement par SPORANOX<sup>®</sup>. Certains de ces cas ne présentaient pas de maladie du foie préexistante ni d'autre état pathologique grave sous-jacent et certains sont apparus dès la première semaine de traitement.

Les patients présentant un taux élevé ou anormal d'enzymes hépatiques ou qui sont atteints d'une affection hépatique évolutive, ou ceux ayant présenté une toxicité hépatique avec la prise d'autres médicaments, ne devraient pas prendre la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>, à moins qu'ils présentent une affection grave pouvant mettre leur vie en danger, où les avantages prévus l'emportent sur les risques possibles. Une surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de la fonction hépatique ou chez ceux qui ont manifesté une toxicité hépatique avec la prise d'autres médicaments, et devrait être envisagée chez tous les patients recevant la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>.

Si des signes ou des symptômes pouvant indiquer une dysfonction hépatique se manifestent, il faut interrompre le traitement immédiatement et effectuer des tests de la fonction hépatique. Ces signes et symptômes comprennent fatigue inhabituelle, anorexie, nausées et/ou vomissements, ictère, douleurs abdominales, urine foncée ou selles décolorées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, encadré **Mises en garde et précautions importantes; Généralités**, et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

L'itraconazole se fixe fortement aux protéines plasmatiques.

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole oral chez les insuffisants hépatiques. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients atteints d'insuffisance hépatique traités par itraconazole. Dans un essai clinique mené auprès de patients atteints de cirrhose, la demi-vie terminale moyenne de l'itraconazole a été augmentée de 131 % et sa  $C_{max}$  moyenne a été réduite de 47 %. Lorsqu'on décide d'instaurer un traitement avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, il est recommandé de tenir compte de la demi-vie d'élimination prolongée de l'itraconazole observée dans l'essai clinique portant sur l'administration d'une dose orale unique d'itraconazole, sous forme de capsules, à des patients atteints de cirrhose (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique**).

### **Neurologique**

En cas de survenue d'une neuropathie qui pourrait être attribuée à SPORANOX<sup>®</sup>, on doit mettre fin au traitement.

### **Rénal**

#### **Chez l'insuffisant rénal**

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole chez les insuffisants rénaux. L'exposition à l'itraconazole pourrait être inférieure chez certains patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients, et un ajustement de la dose peut être envisagé (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

Quelques cas d'hypokaliémie ayant été signalés, il faut surveiller le taux de potassium sérique chez les patients à risque recevant de fortes doses d'itraconazole.

L'itraconazole ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

### **Effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines**

Des effets indésirables, comme des étourdissements, des troubles visuels et une perte auditive, ont été rapportés pendant le traitement par SPORANOX<sup>®</sup>. Ces effets indésirables peuvent nuire à la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** La solution orale SPORANOX<sup>®</sup> ne doit pas être administrée pendant la grossesse, sauf en cas de danger mortel, lorsque les avantages thérapeutiques escomptés pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. L'itraconazole a produit des effets tératogènes (malformations squelettiques importantes et malformations secondaires des tissus mous) chez la rate gravide recevant des doses élevées (40 mg/kg/jour, au moins cinq fois la dose maximale recommandée chez les êtres humains). Chez des souris gravides, l'itraconazole

administré à forte dose (80 mg/kg/jour, au moins 10 fois la dose maximale recommandée chez les êtres humains) a provoqué des cas d'encéphalocèle et/ou de macroglossie.

L'information sur l'utilisation de l'itraconazole pendant la grossesse est limitée. Lors de la surveillance en postcommercialisation, des cas d'anomalies congénitales ont été rapportés. Ces cas comprenaient des malformations du squelette, des voies génito-urinaires et des appareils cardiovasculaire et oculaires, ainsi que des malformations chromosomiques et des polymalformations. On n'a pas établi de rapport causal avec la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>.

La femme en mesure de concevoir doit adopter une méthode efficace de contraception pendant le traitement. Elle devra continuer à utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par SPORANOX<sup>®</sup> et pendant les deux mois suivant la fin du traitement.

**Femmes qui allaitent :** L'itraconazole passe dans le lait humain; il faut donc avertir les patientes de ne pas allaiter leur enfant pendant qu'elles prennent SPORANOX<sup>®</sup>.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** L'efficacité et l'innocuité de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. La solution orale SPORANOX<sup>®</sup> ne doit pas être utilisée chez les patients pédiatriques, à moins que les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques potentiels. Les données cliniques sur l'utilisation de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> chez les patients pédiatriques sont limitées. Une étude pharmacocinétique de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> a néanmoins été réalisée chez 26 enfants âgés de six mois à 12 ans dont l'état exigeait un traitement antifongique par voie générale. L'itraconazole a été administré à raison de 5 mg/kg une fois par jour pendant deux semaines. Aucun événement indésirable grave et inattendu n'a été signalé (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine**).

Des études toxicologiques ont montré que l'itraconazole, administré chez le rat, peut produire une toxicité osseuse. Bien qu'une telle toxicité n'ait pas été signalée chez des patients adultes, l'effet à long terme de l'itraconazole chez l'enfant est inconnu (voir **TOXICOLOGIE**).

**Gériatrie (> 65 ans) :** On ne dispose que de données cliniques limitées sur l'utilisation de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> chez les patients âgés. Il est conseillé d'utiliser la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> chez ces patients uniquement s'il est établi que les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques potentiels. En général, il est recommandé de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, étant donné la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie et de traitements médicamenteux concomitants chez ces patients.

#### **Fibrose kystique :**

Chez des patients atteints de fibrose kystique, on a observé une variabilité des concentrations thérapeutiques de SPORANOX<sup>®</sup> à une dose de solution orale de 2,5 mg/kg deux fois par jour à l'état d'équilibre. Des concentrations à l'état d'équilibre de plus de 250 ng/ml ont été atteintes chez environ 50 % des sujets âgés de plus de 16 ans, mais chez aucun des patients âgés de moins de 16 ans. Si un patient ne répond pas au traitement par la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>, une autre thérapie devrait être envisagée.

### **Chez le patient atteint du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ou chez le patient neutropénique :**

Des études sur les capsules SPORANOX<sup>®</sup> chez des patients neutropéniques et des patients atteints du sida ont indiqué que leurs concentrations plasmatiques d'itraconazole sont plus faibles que celles des sujets en bonne santé (en particulier dans le cas de patients achlorhydriques). En revanche, la biodisponibilité de la solution orale d'itraconazole s'est révélée satisfaisante chez les sidéens et indépendante du stade de l'infection par le VIH.

Lors d'une étude où huit individus infectés par le VIH ont été traités avec de la zidovudine à raison de  $8 \pm 0,4$  mg/kg/jour avec ou sans administration de capsules SPORANOX<sup>®</sup> à 100 mg deux fois par jour, les résultats ont indiqué que la pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été affectée pendant l'administration concomitante des capsules SPORANOX<sup>®</sup>.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

À cause de la présence d'un métabolite actif, l'hydroxy-itraconazole, la surveillance des concentrations plasmatiques par des dosages biologiques indiquera des taux approximativement trois fois plus élevés que ceux qu'on obtiendrait par chromatographie liquide à haute pression, à moins d'adapter le solvant dans cette dernière méthode pour pouvoir détecter simultanément la molécule mère et son métabolite.

Il faut surveiller la fonction hépatique chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes ou ayant des antécédents d'hépatotoxicité avec d'autres médicaments. En outre, une telle surveillance serait à envisager pour tous les patients recevant un traitement avec la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>.

On a signalé une hypokaliémie chez quelques patients. Il faut donc surveiller les taux de potassium sérique chez les patients à risque pendant un traitement par l'itraconazole à doses élevées.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

SPORANOX<sup>®</sup> (itraconazole) a été associé à de rares cas d'hépatotoxicité grave (y compris des cas d'insuffisance hépatique et de mort). Certains de ces patients n'avaient pas d'antécédents de troubles hépatiques ou de maladies sous-jacentes graves. Si on remarque l'apparition de signes ou de symptômes cliniques qui correspondent à ceux des troubles hépatiques, il faut interrompre le traitement et procéder à des tests de la fonction hépatique. Avant d'envisager la reprise du traitement, on doit réévaluer les risques et les avantages de l'utilisation de SPORANOX<sup>®</sup> (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**).

### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique*

*et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.*

### Solution orale SPORANOX®

Le profil d'événements indésirables de SPORANOX® a été analysé chez 889 patients séropositifs au VIH ou immunodéprimés pour une autre raison. La solution orale avait été administrée pour traiter une candidose buccale ou œsophagienne. Les événements indésirables le plus souvent signalés ont été d'ordre gastro-intestinal. L'incidence totale des événements indésirables liés, possiblement ou directement, à l'utilisation de la solution orale d'itraconazole a été de 18,2 % au cours de la période comprenant le traitement et les 14 jours suivants. Le tableau 2 reprend la liste des événements indésirables survenus à une fréquence égale ou supérieure à 1 % dans toutes les études réalisées à l'échelle mondiale sur l'administration d'itraconazole dans les cas de candidose oropharyngienne et œsophagienne.

**Tableau 2 : Incidence des événements indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients lors d'études internationales portant sur les candidoses oropharyngienne et œsophagienne, par système organique**

<b>Système/événement indésirable</b>	<b>itraconazole n = 889</b>
Affections gastro-intestinales	12,3 %
Nausées	5,3 %
Diarrhée	4,5 %
Vomissements	3,4 %
Douleurs abdominales	2,5 %
Affections de la peau et des annexes cutanées	2,4 %
Éruption cutanée	1,3 %
Système nerveux central et périphérique	1,7 %
Céphalées	1,1 %
Affections hépatobiliaires	1,3 %
Organes sensoriels	1,1 %
Altération du goût	1,0 %
Ensemble de l'organisme	1,0 %

### **Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

Les événements indésirables observés lors de la surveillance postcommercialisation à l'échelle mondiale (pour les trois préparations SPORANOX®, soit les capsules SPORANOX®, la solution orale SPORANOX® et SPORANOX® IV) comprennent notamment les événements suivants :

**Infections et infestations :** sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite  
**Affections hématologiques et du système lymphatique :** granulocytopénie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie.

**Affections du système immunitaire :** maladie sérique, œdème de Quincke, réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes et allergiques, hypersensibilité.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** hyperglycémie, hypertriglycéridémie,

hypokaliémie, hypomagnésémie.

**Affections psychiatriques :** état confusionnel

**Affections du système nerveux :** neuropathie périphérique, paresthésie, hypoesthésie, céphalées, étourdissements, somnolence, tremblements.

**Affections oculaires :** troubles de la vue, y compris vision trouble et diplopie.

**Affections de l'oreille et du labyrinthe :** acouphènes, perte auditive transitoire ou permanente.

**Affections cardiaques :** insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque, insuffisance ventriculaire gauche, tachycardie.

**Affections vasculaires :** hypertension, hypotension.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** œdème pulmonaire, dyspnée, dysphonie.

**Affections gastro-intestinales :** pancréatite, douleurs abdominales, vomissements, dyspepsie, nausées, diarrhée, constipation, dysgueusie, trouble gastro-intestinal, flatulence.

**Affections hépatobiliaires :** hépatotoxicité grave (y compris quelques cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë), hépatite, augmentations réversibles du taux d'enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale, insuffisance hépatique, hyperbilirubinémie, ictère.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, exanthème pustuleux aigu généralisé, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, vasculite leucocytoclasique, urticaire, alopecie, photosensibilité, éruption cutanée, prurit, éruption érythémateuse, hyperhidrose.

**Investigations :** créatine phosphokinase sanguine augmentée, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, lactico-déshydrogénase sanguine augmentée, urée sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, enzyme hépatique augmentée, analyse d'urine anormale

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** myalgie, arthralgie.

**Affections du rein et des voies urinaires :** pollakiurie, incontinence urinaire, atteinte de la fonction rénale.

**Affections des organes de reproduction et du sein :** troubles menstruels, dysfonction érectile.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** œdème, pyrexie, œdème généralisé, œdème du visage, douleur thoracique, douleur, fatigue, frissons.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses importantes

La solution orale SPORANOX<sup>®</sup> est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la glycoprotéine P. L'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, causée par leur coadministration avec l'itraconazole, peut augmenter ou prolonger à la fois leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables de manière telle qu'une situation potentiellement grave pourrait survenir. La coadministration de certains substrats du CYP3A4 et de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> est contre-indiquée. Par exemple, l'augmentation des concentrations plasmatiques de certains de ces médicaments peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT et des tachyarythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes, une arythmie potentiellement mortelle. Les médicaments dont l'administration est contre-indiquée en concomitance avec la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> sont énumérés ci-dessous.

lévacétylméthadol (lévométhadyl)<sup>‡</sup>, méthadone, disopyramide, dofétilide<sup>‡</sup>, dronédarone, quinidine, télithromycine<sup>‡</sup> (chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ou hépatique grave), ticagrélol, halofantrine<sup>‡</sup>, astémizole<sup>‡</sup>, mizolastine<sup>‡</sup>, terfénadine<sup>‡</sup>, alcaloïdes de l'ergot, tels que la dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine), l'ergotamine et la méthylergométrine (méthylergonovine)<sup>‡</sup>, irinotécan, lurasidone, midazolam par voie orale<sup>‡</sup>, pimozide, sertindole<sup>‡</sup>, triazolam, bépridil<sup>‡</sup>, félodipine, lercanidipine<sup>‡</sup>, nisoldipine<sup>‡</sup>, ivabradine<sup>‡</sup>, ranolazine, éplérénone, cisapride<sup>‡</sup>, dompéridone, lovastatine, simvastatine, fésotérodine (chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée à grave ou hépatique modérée à grave), solifénacine (chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ou hépatique modérée à grave), élétriptan, colchicine (chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique).

Voir **CONTRE-INDICATIONS, Tableau 1; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes.**

<sup>‡</sup> Non commercialisé(e) au Canada

### Aperçu

L'itraconazole est principalement métabolisé par le CYP3A4. Les autres substances qui empruntent cette voie métabolique ou modifient l'activité du CYP3A4 peuvent influencer sur le profil pharmacocinétique de l'itraconazole. De la même manière, l'itraconazole peut modifier le profil pharmacocinétique d'autres substances qui empruntent cette même voie métabolique. L'itraconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la glycoprotéine P. Lors de l'administration de médicaments concomitants, il est recommandé de consulter la monographie correspondante pour obtenir de l'information sur la voie métabolique et déterminer s'il est nécessaire d'ajuster la posologie.

Les mécanismes d'interaction et les recommandations associées sont décrits ci-dessous. Les tableaux 3 et 4 présentent des exemples de médicaments pouvant potentiellement interagir avec l'itraconazole de manière pertinente sur le plan clinique, basés sur des données documentées ou sur le profil pharmacocinétique et/ou pharmacologique du médicament, ainsi que des recommandations cliniques.



### **1. Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'itraconazole**

La coadministration d'itraconazole avec les inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A4 peut réduire la biodisponibilité de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole à un point tel que l'efficacité peut être réduite.

### **2. Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole**

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter la biodisponibilité de l'itraconazole.

### **3. Médicaments dont la concentration plasmatique peut être augmentée par l'itraconazole**

L'itraconazole et son métabolite majeur, l'hydroxy-itraconazole, peuvent inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et peuvent aussi inhiber le transport des médicaments par la glycoprotéine P, ce qui peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments et/ou de leurs métabolites actifs lorsqu'ils sont administrés avec l'itraconazole. Ces concentrations plasmatiques élevées pourraient intensifier ou prolonger à la fois les effets thérapeutiques et indésirables de ces médicaments. Les médicaments métabolisés par le CYP3A4 et connus pour allonger l'intervalle QT peuvent être contre-indiqués en concomitance avec l'itraconazole, puisque l'association peut entraîner des tachyarythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes, une arythmie potentiellement mortelle. Une fois le traitement interrompu, les concentrations plasmatiques d'itraconazole diminuent et reviennent à un niveau presque indétectable en 7 à 14 jours, dépendant de la dose et de la durée du traitement. Chez les patients atteints de cirrhose hépatique ou chez les sujets qui reçoivent un inhibiteur du CYP3A4, la baisse des concentrations plasmatiques peut être encore plus graduelle. Cela est particulièrement important lors de l'instauration d'un traitement par des médicaments dont le métabolisme est affecté par l'itraconazole.

Les médicaments pouvant interagir sont classés comme suit :

**CONTRE-INDIQUÉ** : Le médicament ne doit, en aucune circonstance, être administré avec l'itraconazole, et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole. Les médicaments pouvant interagir classés dans la catégorie **CONTRE-INDIQUÉ** sont énumérés au Tableau 1 (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**NON RECOMMANDÉ** : Il est recommandé d'éviter l'emploi du médicament au cours d'un traitement par l'itraconazole, et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur le risque potentiellement accru d'effets indésirables. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes cliniques d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie ou d'interrompre le traitement, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Les médicaments pouvant interagir classés dans la catégorie **NON RECOMMANDÉ** sont énumérés au Tableau 3.

**UTILISER AVEC PRUDENCE** : Une surveillance étroite est recommandée lorsque le médicament est administré en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Les médicaments pouvant interagir classés dans la catégorie **UTILISER AVEC PRUDENCE** sont énumérés au Tableau 4.

### **Interactions médicament-médicament**

**Tableau 3 : Sélection de médicaments qui, selon les prévisions, pourraient modifier la concentration plasmatique de l'itraconazole ou dont l'itraconazole pourrait modifier la concentration plasmatique<sup>1</sup> et dont l'administration est NON RECOMMANDÉE avec l'itraconazole**

<b>Classe de médicaments/Nom du médicament</b>	<b>Effet potentiel sur les concentrations</b>	<b>Commentaire clinique</b>
<b>Alpha-bloquants</b>		
tamsulosine	tamsulosine ↑	<b>NON RECOMMANDÉ</b> : Il est recommandé d'éviter d'utiliser la tamsulosine au cours d'un traitement par l'itraconazole et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur l'augmentation potentielle du risque d'effets secondaires. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes cliniques d'intensification ou de prolongation des effets de la tamsulosine, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie ou d'interrompre le traitement, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Analgésiques</b>		
fentanyl	fentanyl ↑	<b>NON RECOMMANDÉ</b> : Il est recommandé d'éviter d'utiliser le fentanyl au cours d'un traitement par l'itraconazole et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur l'augmentation potentielle du risque d'effets secondaires. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes cliniques d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie ou d'interrompre le traitement, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Antibactériens</b>		
rifabutine isoniazide rifampicine	itraconazole ↓	<b>NON RECOMMANDÉ</b> : L'administration d'inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A4, tels que la rifabutine, la rifampicine ou l'isoniazide, en concomitance avec l'itraconazole n'est pas recommandée. Il est recommandé d'éviter d'utiliser la

	rifabutine ↑	<p>rifabutine, la rifampicine et l'isoniazide à compter de 2 semaines avant et durant le traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur le risque de potentiellement réduire l'efficacité de l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller l'activité antifongique et d'augmenter la dose de l'itraconazole, si jugé nécessaire. Pour plus de détails, voir le point 1 ci-dessus.</p> <p><b>NON RECOMMANDÉ</b> : Il est recommandé d'éviter d'utiliser la rifabutine durant un traitement par l'itraconazole et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur l'augmentation potentielle du risque d'effets secondaires. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes cliniques d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie ou d'interrompre le traitement, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.</p>
<b>Anticoagulants et antiplaquettaires</b>		
apixaban rivaroxaban	apixaban ↑ rivaroxaban ↑	<p><b>NON RECOMMANDÉ</b> : Il est recommandé d'éviter d'utiliser ces médicaments durant un traitement par l'itraconazole et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur l'augmentation potentielle du risque d'effets secondaires. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes cliniques d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie ou d'interrompre le traitement, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.</p>
<b>Anticonvulsivants</b>		
carbamazépine phénobarbital phénytoïne	itraconazole ↓  carbamazépine ↑	<p><b>NON RECOMMANDÉ</b> : L'administration d'inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A4 en concomitance avec l'itraconazole n'est pas recommandée. Il est recommandé d'éviter d'utiliser ces médicaments à compter de 2 semaines avant et durant le traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur le risque de potentiellement réduire l'efficacité de l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller l'activité antifongique et d'augmenter la dose de l'itraconazole, si jugé nécessaire. Pour plus de détails, voir le point 1 ci-dessus.</p> <p>Il est recommandé d'éviter d'utiliser la carbamazépine</p>

		durant un traitement par l'itraconazole et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur l'augmentation potentielle du risque d'effets secondaires. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes cliniques d'intensification ou de prolongation des effets de la carbamazépine, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie ou d'interrompre le traitement, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Antinéoplasiques</b>		
axitinib dabrafénib dasatinib ibrutinib nilotinib sunitinib trabectédine	axitinib ↑ dabrafénib ↑ dasatinib ↑ ibrutinib ↑ nilotinib ↑ sunitinib ↑ trabectédine ↑	<b>NON RECOMMANDÉ</b> : Il est recommandé d'éviter d'utiliser ces médicaments durant un traitement par l'itraconazole et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur l'augmentation potentielle du risque d'effets secondaires. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes cliniques d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie ou d'interrompre le traitement, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Antiviraux</b>		
éfavirenz névirapine	itraconazole ↓	<b>NON RECOMMANDÉ</b> : Il est recommandé d'éviter d'utiliser ces médicaments à compter de 2 semaines avant et durant le traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur le risque de potentiellement réduire l'efficacité de l'itraconazole. En cas de la coadministration, il est recommandé de surveiller l'activité antifongique et d'augmenter la dose de l'itraconazole, si jugé nécessaire. Pour plus de détails, voir le point 1 ci-dessus.
siméprévir	siméprévir ↑	<b>NON RECOMMANDÉ</b> : Il est recommandé d'éviter d'utiliser le siméprévir durant un traitement par l'itraconazole et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur l'augmentation potentielle du risque d'effets secondaires. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes cliniques d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie ou d'interrompre le traitement, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Médicaments cardiovasculaires, divers</b>		
aliskirène sildénafil, pour le traitement de	aliskirène ↑ sildénafil ↑	<b>NON RECOMMANDÉ</b> : Il est recommandé d'éviter d'utiliser ces médicaments durant un traitement par

l'hypertension pulmonaire		l'itraconazole et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur l'augmentation potentielle du risque d'effets secondaires. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes cliniques d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie ou d'interrompre le traitement, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Immunosuppresseurs</b>		
évérolimus	évérolimus ↑	<b>NON RECOMMANDÉ</b> : Il est recommandé d'éviter d'utiliser l'évérolimus durant un traitement par l'itraconazole et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur l'augmentation potentielle du risque d'effets secondaires. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes cliniques d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie ou d'interrompre le traitement, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Médicaments respiratoires</b>		
salmétérol	salmétérol ↑	<b>NON RECOMMANDÉ</b> : Il est recommandé d'éviter d'utiliser le salmétérol durant un traitement par l'itraconazole et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur l'augmentation potentielle du risque d'effets secondaires. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes cliniques d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie ou d'interrompre le traitement, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Médicaments urologiques</b>		
darifénacine vardénafil	darifénacine ↑ vardénafil ↑	<b>NON RECOMMANDÉ</b> : Il est recommandé d'éviter d'utiliser ces médicaments durant un traitement par l'itraconazole et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur l'augmentation potentielle du risque d'effets secondaires. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes cliniques d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie ou d'interrompre le traitement, si

		jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Autres</b>		
colchicine conivaptan tolvaptan	colchicine ↑ conivaptan ↑ tolvaptan ↑	<b>NON RECOMMANDÉ</b> : Il est recommandé d'éviter d'utiliser ces médicaments durant un traitement par l'itraconazole et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par l'itraconazole, à moins que les bienfaits l'emportent sur l'augmentation potentielle du risque d'effets secondaires. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes cliniques d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie ou d'interrompre le traitement, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.

<sup>1</sup> Cette liste n'est pas exhaustive.

**Tableau 4 : Sélection de médicaments qui, selon les prévisions, pourraient modifier la concentration plasmatique de l'itraconazole ou dont l'itraconazole pourrait modifier la concentration plasmatique<sup>1</sup> et qui doivent être UTILISÉS AVEC PRUDENCE avec l'itraconazole**

<b>Analgésiques</b>		
alfentanil buprénorphine par voies i.v. et sublinguale oxycodone sufentanil	alfentanil ↑ buprénorphine ↑  oxycodone ↑ sufentanil ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Analgésiques (AINS)</b>		
méloxicam	méloxicam ↓	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque le méloxicam est administré en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller ses effets ou ses effets secondaires, et d'adapter la posologie, le cas échéant.
<b>Antiarythmiques</b>		
digoxine	digoxine ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque la digoxine est administrée en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus

		de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Antibactériens</b>		
télithromycine*	télithromycine ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque la télithromycine est administrée en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
ciprofloxacine clarithromycine érythromycine	itraconazole ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Il est recommandé de surveiller de près les patients qui doivent prendre l'itraconazole en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets pharmacologiques de l'itraconazole, et de réduire la dose d'itraconazole, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques d'itraconazole, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 2 ci-dessus.
<b>Anticoagulants et antiplaquettaires</b>		
coumarines cilostazol dabigatran	coumarines ↑ cilostazol ↑ dabigatran ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Antidiabétiques</b>		
répaglinide saxagliptine	répaglinide ↑ saxagliptine ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Anthelminthiques et antiprotozoaires</b>		
praziquantel	praziquantel ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque le praziquantel est administré en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du

		médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Antihistaminiques</b>		
bilastine <sup>‡</sup> ébastine	bilastine ↑ ébastine ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Antinéoplasiques</b>		
bortézomib busulphan docétaxel erlotinib géfitinib imatinib ixabépilone lapatinib ponatanib trimétrexate alcaloïdes de la pervenche	bortézomib ↑ busulphan ↑ docétaxel ↑ erlotinib ↑ géfitinib ↑ imatinib ↑ ixabépilone ↑ lapatinib ↑ ponatanib ↑ trimétrexate ↑ alcaloïdes de la pervenche ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques</b>		
alprazolam aripiprazole brotizolam buspirone halopéridol midazolam i.v. pérospirone quétiapine rameltéon rispéridone	alprazolam ↑ aripiprazole ↑ brotizolam ↑ buspirone ↑ halopéridol ↑ midazolam i.v. pérospirone ↑ quétiapine, ↑ rameltéon ↑ rispéridone ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Antiviraux</b>		
darunavir potentialisé par le ritonavir fosamprénavir potentialisé par le ritonavir indinavir ritonavir télaprévir	itraconazole ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Il est recommandé de surveiller de près les patients qui doivent prendre l'itraconazole en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 pour des signes ou symptômes d'intensification ou de prolongation des effets pharmacologiques de l'itraconazole, et de réduire la dose d'itraconazole, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques d'itraconazole, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 2 ci-dessus.



	indinavir ↑ ritonavir ↑	En outre, lors de la coadministration avec l'indinavir ou le ritonavir, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
maraviroc saquinavir	maraviroc ↑ saquinavir ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Bêta-bloquants</b>		
nadolol	nadolol ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque le nadolol est administré en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Inhibiteurs calciques</b>		
autres dihydropyridines, vérapamil	autres dihydropyridines ↑ vérapamil ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque d'autres dihydropyridines comme le vérapamil sont administrées en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Médicaments cardiovasculaires, divers</b>		
bosentan riociguat	bosentan ↑ riociguat ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé

		nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Médicaments gastro-intestinaux</b>		
aprépitant	aprépitant ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque l'aprépitant est administré en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Immunosuppresseurs</b>		
budésonide ciclésonide cyclosporine dexaméthasone fluticasone méthylprednisolone rapamycine (aussi connue sous le nom de sirolimus) tacrolimus temsirolimus	budésonide ↑ ciclésonide ↑ cyclosporine ↑ dexaméthasone ↑ fluticasone ↑ méthylprednisolone ↑ rapamycine ↑  tacrolimus ↑ temsirolimus ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Régulateurs du métabolisme des lipides</b>		
atorvastatine	atorvastatine ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque l'atorvastatine est administrée en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets ou d'effets secondaires du médicament pouvant interagir, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>ISRS, antidépresseurs tricycliques et connexes</b>		
réboxétine	réboxétine ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée la réboxétine est administrée en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets indésirables, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Médicaments urologiques</b>		
fésotérodine imidafénacine	fésotérodine ↑ imidafénacine ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque ces médicaments sont

oxybutynine sildénafil, pour le traitement de la dysfonction érectile solifénacine tadalafil toltérodine	oxybutynine sildénafil ↑  solifénacine ↑ tadalafil ↑ toltérodine ↑	administrés en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.
<b>Autres</b>		
alitrétinoïne (formulation orale) cinacalcet mozavaptan	alitrétinoïne ↑ cinacalcet ↑ mozavaptan ↑	<b>UTILISER AVEC PRUDENCE</b> : Une surveillance étroite est recommandée lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près pour tout signe ou symptôme d'intensification ou de prolongation des effets du médicament pouvant interagir avec l'itraconazole, ou de ses effets secondaires, et de réduire sa posologie, si jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Pour plus de détails, voir le point numéro 3 ci-dessus.

<sup>1</sup> Cette liste n'est pas exhaustive.

<sup>‡</sup> Non commercialisé(e) au Canada

### **Interactions médicament-aliment**

Pour obtenir une absorption maximale, il faut prendre la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> sans aliments (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine, Absorption**).

### **Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions de l'itraconazole avec des plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

On n'a pas observé d'interaction de l'itraconazole avec des essais de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Lorsqu'un traitement par la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> (itraconazole) pourrait être indiqué, le type de micro-organisme responsable de l'infection doit être isolé et identifié. Cependant, si le tableau clinique le justifie, le traitement peut être entrepris avant l'obtention des résultats des examens de laboratoire.

**Pour obtenir une absorption optimale, il faut prendre la solution orale d'itraconazole sans aliments** (on conseille aux patients d'éviter de manger pendant au moins 1 heure après la prise du médicament).

### **Populations particulières**

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. La solution orale SPORANOX<sup>®</sup> ne doit pas être utilisée chez les patients pédiatriques, à moins que les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques potentiels (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

#### Gériatrie (> 65 ans)

On ne dispose que de données cliniques limitées sur l'utilisation de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> chez les patients âgés. Il est conseillé d'utiliser la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> chez ces patients uniquement s'il est établi que les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques potentiels. En général, il est recommandé de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, étant donné la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies et traitements médicamenteux concomitants chez ces patients.

#### Chez l'insuffisant hépatique

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole oral chez les insuffisants hépatiques. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**; **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique**).

#### Chez l'insuffisant rénal

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole oral chez les insuffisants rénaux. L'exposition à l'itraconazole pourrait être inférieure chez certains patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients, et un ajustement de la dose peut être envisagé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**; **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

#### **Posologie recommandée et modification posologique**

**Candidose buccale :** La posologie d'itraconazole en solution orale recommandée pour le traitement de la candidose buccale est de 200 mg par jour, en une prise ou en prises fractionnées; le traitement doit durer une ou deux semaines afin de réduire le risque de rechute.

**Candidose œsophagienne :** La posologie recommandée pour le traitement de la candidose œsophagienne est de 100 mg par jour pendant au moins trois semaines. On doit poursuivre le traitement pendant une période de deux semaines après la disparition des symptômes. Des doses allant jusqu'à 200 mg par jour peuvent être administrées en fonction de l'évaluation, par le médecin, de la réponse du patient au traitement.

#### **Administration**

La solution devrait être répartie dans toute la cavité buccale avant d'être avalée. Ne pas se rincer la bouche immédiatement après.

## SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage avec la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> (itraconazole) n'a été signalé. Cependant, d'après les données de toxicité recueillies chez l'animal, on peut prévoir des troubles du système digestif ou du système nerveux central.

Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible à ce sujet concernant SPORANOX<sup>®</sup>, le charbon activé absorbe presque tous les médicaments ingérés couramment. On doit l'administrer le plus rapidement possible à la plupart des patients qui ont ingurgité des quantités potentiellement toxiques. Les traitements de soutien habituels doivent être administrés au besoin.

Il a été signalé que l'itraconazole ne peut être éliminé par hémodialyse. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

L'itraconazole, dérivé triazolé, a un large spectre d'action. Parmi les espèces de champignons de souche *Candida* contre lesquelles il exerce son action, on retrouve *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. krusei*.

Des études *in vitro* ont montré que l'itraconazole inhibe la synthèse de l'ergostérol au niveau des cellules fongiques. L'ergostérol est un constituant essentiel de la membrane cellulaire des champignons. L'itraconazole exerce son effet antifongique en inhibant la synthèse de cette substance.

### Pharmacodynamie

Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

### Pharmacocinétique

**Absorption :** La biodisponibilité de l'itraconazole est maximale lorsqu'on prend la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> (itraconazole) en l'absence de nourriture. Lors d'une administration chronique, les concentrations atteignent l'état d'équilibre en une à deux semaines. Les pics plasmatiques s'observent de deux heures (à jeun) à cinq heures (avec de la nourriture) après administration de la solution orale. En cas d'administration unquotidienne répétée d'une dose de 200 mg d'itraconazole à jeun, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre fluctuent entre 1 et 2 µg/ml (variation du creux au pic). Quand la solution orale est prise avec de la nourriture, ces concentrations sont inférieures d'environ 25 %.

L'exposition à l'itraconazole est plus élevée avec la solution orale qu'avec les capsules lorsque la même dose est administrée (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine, Absorption).

**Distribution :** Le taux de liaison de l'itraconazole aux protéines plasmatiques est de 99,8 %. L'itraconazole est largement distribué aux tissus qui sont sujets aux invasions mycosiques. Les concentrations se sont révélées de deux à trois fois plus élevées dans les poumons, les reins, le foie, les os, l'estomac, la rate et les muscles que dans le plasma et le captage est jusqu'à quatre fois plus élevé dans les tissus kératinisés, surtout la peau. Les concentrations dans le liquide céphalorachidien sont nettement moins élevées que dans le plasma.

**Métabolisme :** L'itraconazole est largement métabolisé par le foie en un grand nombre de métabolites. Des études *in vitro* ont montré que le CYP3A4 est la principale enzyme participant au métabolisme de l'itraconazole. Le métabolite principal est l'hydroxy-itraconazole, dont l'activité antifongique *in vitro* est comparable à celle de l'itraconazole. Les taux plasmatiques minimaux de l'hydroxy-itraconazole sont environ deux fois plus élevés que ceux de l'itraconazole.

**Excrétion :** L'itraconazole est principalement excrété sous forme de métabolites inactifs dans l'urine (35 %) et dans les selles (54 %) dans la semaine qui suit l'administration de la solution orale. L'excrétion rénale de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole, le métabolite actif, représente moins de 1 % d'une dose administrée par voie intraveineuse. Après administration orale répétée, l'élimination plasmatique de l'itraconazole est biphasique et la demi-vie terminale est de 1,5 jour. Après l'administration d'une dose orale radio-marquée, l'itraconazole sous forme inchangée représentait 3 % à 18 % de la dose excrétée dans les selles.

Étant donné que la redistribution de l'itraconazole dans les tissus contenant de la kératine semble être négligeable, l'élimination de l'itraconazole de ces tissus est liée à la régénération de l'épiderme. Contrairement aux concentrations plasmatiques, les concentrations dans la peau persistent deux à quatre semaines après l'arrêt d'un traitement de quatre semaines et les concentrations dans la kératine des ongles (où l'itraconazole peut être détecté dès la fin de la première semaine suivant le début du traitement) persistent au moins six mois après l'arrêt d'un traitement de trois mois.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

**Pédiatrie :** On dispose de données pharmacocinétiques limitées sur l'utilisation de l'itraconazole chez la population pédiatrique. Une étude pharmacocinétique clinique de la solution orale d'itraconazole a été réalisée chez des enfants et des adolescents âgés de six mois à 12 ans. Les patients ont été répartis par groupe d'âge et ont reçu la solution orale d'itraconazole à raison de 5 mg/kg une fois par jour pendant 14 jours. Les paramètres pharmacocinétiques relevés à l'état d'équilibre (jour 14) ne variaient pas significativement d'un groupe d'âge à l'autre (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique humaine**, Utilisation en pédiatrie).

**Gériatrie :** Aucune donnée n'est disponible chez ces patients.

**Insuffisance hépatique :** Le métabolisme de l'itraconazole s'effectue principalement dans le foie. Les données pharmacocinétiques disponibles pour les patients insuffisants hépatiques sont limitées à des sujets prenant une dose unique de 100 mg de capsules SPORANOX®. Une étude pharmacocinétique portant sur une seule dose de 100 mg d'itraconazole (une capsule à 100 mg) a

été effectuée auprès de six sujets sains et 12 sujets cirrhotiques. On a noté une réduction statistiquement significative de la  $C_{max}$  moyenne (47 %;  $C_{max}$  moyenne pour les patients cirrhotiques :  $87 \pm 18$  ng/ml,  $C_{max}$  moyenne pour les sujets sains :  $164 \pm 34$  ng/ml) et une augmentation de la demi-vie d'élimination de l'itraconazole d'un facteur de 2 ( $37 \pm 7$  h et  $16 \pm 5$  h, respectivement) chez les sujets cirrhotiques comparativement aux sujets sains. Cependant, l'exposition globale à l'itraconazole, basée sur l'ASC, a été comparable chez les patients cirrhotiques et les sujets sains (ASC moyenne chez les patients cirrhotiques :  $1\,449 \pm 207$  ng.h/ml, ASC moyenne chez les sujets sains :  $1\,856 \pm 388$  ng.h/ml). On ne dispose pas de données sur l'emploi de l'itraconazole à long terme chez les patients cirrhotiques. Il faut surveiller de près les patients présentant une dysfonction hépatique qui prennent de l'itraconazole. Avant d'instaurer un traitement avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, il faut tenir compte de la prolongation de la demi-vie d'élimination de l'itraconazole qui a été observée chez les patients cirrhotiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**).

**Insuffisance rénale :** Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole chez les insuffisants rénaux. Les données pharmacocinétiques disponibles pour les patients atteints d'insuffisance rénale sont limitées à des sujets prenant une dose unique de 200 mg de capsules SPORANOX<sup>®</sup>. Une étude pharmacocinétique portant sur une seule dose de 200 mg d'itraconazole (quatre capsules à 50 mg) a été effectuée auprès de trois groupes de patients atteints d'insuffisance rénale (urémie : n = 7; hémodialyse : n = 7; dialyse péritonéale continue ambulatoire : n = 5). Les paramètres pharmacocinétiques moyens  $\pm$  É-T sont résumés au tableau 5.

**Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens chez des insuffisants rénaux recevant une dose unique de 200 mg d'itraconazole par voie orale**

Groupe de patients (n)	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/ml)	$ASC_{0-8h}$ (ng.h/ml)
Urémie (7)	$4,0 \pm 1,2$	$213 \pm 178$	$1\,026 \pm 819$
Hémodialyse			
Sans dialyse (7)	$4,7 \pm 1,4$	$140 \pm 119$	$634 \pm 507$
Sous dialyse (7)	$4,1 \pm 0,9$	$113 \pm 83$	$507 \pm 371$
DPCA (5)	$4,4 \pm 2,2$	$77 \pm 29$	$325 \pm 107$

Les profils de concentration plasmatique en fonction du temps ont montré une grande variabilité d'un sujet à l'autre dans les trois groupes. Chez les sujets urémiques (ClCr moyenne de  $13$  ml/min/ $1,73m^2$ ), les concentrations plasmatiques moyennes et l'exposition globale, basée sur l' $ASC_{\infty}$ , ont été légèrement réduites par rapport aux valeurs observées chez les sujets sains dans le cadre d'une étude précédente ( $ASC_{\infty} = 3\,454 \pm 3\,132$  p/r à  $4\,161 \pm 1\,949$  ng h/ml chez les patients urémiques et les sujets sains, respectivement). Les valeurs de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-8h}$  étaient moins élevées de 30 à 40 % chez les patients sous hémodialyse les jours où ils ne subissaient pas de dialyse par rapport à celles observées chez les patients urémiques (voir le tableau 5), et ont baissé encore de 10 à 20 % les jours de dialyse. Chez les patients sous DPCA, les valeurs de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-8h}$  étaient réduites d'un tiers par rapport à celles observées chez les patients urémiques non dialysés.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration à long terme de l'itraconazole chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La dialyse n'exerce aucun effet sur la demi-vie ou la

clairance de l'itraconazole ou de l'hydroxy-itraconazole (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Chez l'insuffisant rénal**).

**Fibrose kystique :** Chez des patients atteints de fibrose kystique, on a observé une variation des concentrations thérapeutiques de l'itraconazole à une dose de solution orale de 2,5 mg/kg deux fois par jour à l'état d'équilibre. Des concentrations à l'état d'équilibre de plus de 250 ng/ml ont été atteintes chez environ 50 % des sujets âgés de plus de 16 ans, mais chez aucun des patients âgés de moins de 16 ans. Si un patient ne répond pas au traitement par la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>, une autre thérapie doit être envisagée.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

La solution orale SPORANOX<sup>®</sup> (itraconazole) doit être conservée à une température comprise entre 15 et 25 °C. Mettre au rebut toute quantité de produit non utilisée trois mois après l'ouverture du flacon. Garder hors de la portée des enfants.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Composition**

Chaque millilitre de solution orale SPORANOX<sup>®</sup> (itraconazole) contient 10 mg d'itraconazole, ainsi que de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine, du sorbitol, du propylène glycol, de l'acide chlorhydrique, des arômes de cerise 1 et 2, de l'arôme de caramel, du saccharinate de sodium, de l'hydroxyde de sodium et de l'eau purifiée.

### **Formes posologiques et conditionnement**

La solution orale SPORANOX<sup>®</sup> (itraconazole) se présente sous forme de solution à 10 mg d'itraconazole par ml, à raison de 150 ml par flacon de verre ambré.

Un godet doseur est fourni avec la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>. Le godet doseur est inclus dans l'emballage de SPORANOX<sup>®</sup> pour mesurer avec précision la quantité de solution requise. La solution orale SPORANOX<sup>®</sup> doit être versée dans le godet, du côté où les graduations indiquent les volumes de dose (2,5 ml, 5 ml et 10 ml). Des flèches sur la paroi du godet indiquent le côté du godet à utiliser pour verser la solution.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

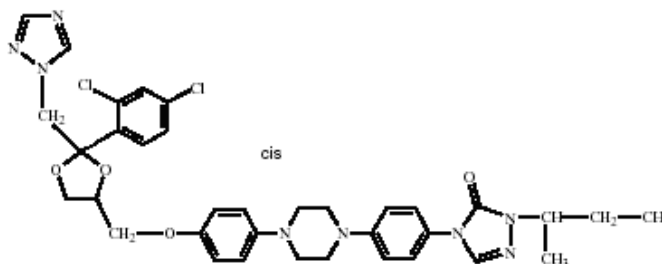
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : itraconazole

Nom chimique : (±)-cis-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]-1-pipérazinyl]phényl]-2,4-dihydro-2-(1-méthylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> – 705,64

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'itraconazole est une poudre de couleur presque blanche à légèrement jaune, ayant un pKa de 3,7 et un point de fusion compris entre 165 et 169 °C. C'est une substance extrêmement hydrophobe et lipophile, le logarithme de son coefficient de partage étant de 5,66 dans une solution tampon n-octanol/eau de pH égal à 8,1.

L'itraconazole est très peu soluble dans l'eau (< 1 µg/ml) et dans les solutions acides diluées (< 5 µg/ml).

Des concentrations dépassant 1 % ne peuvent être obtenues que dans certains solvants organiques comme des polyéthylèneglycols (PEG) acidifiés ou des solutions aqueuses de cyclodextrine.

## ESSAIS CLINIQUES

### Candidose oropharyngienne

**Tableau 6 : Résumé des données démographiques des sujets participant aux essais cliniques sur la candidose oropharyngienne**

Numéro de l'étude	Conception de l'essai	Dose, voie d'administration et durée	Sujets (total/efficacité) <sup>a</sup>	Âge moyen (fourchette) <sup>b</sup>	Sexe (M/F) <sup>b</sup>
ITR-USA-7	tierce partie, insu, témoin actif	solution orale d'itraconazole à 200 mg 1 f/j pendant 7 jours	n = 64/60	38 (25 à 67)	56/8
		solution orale d'itraconazole à 200 mg 1 f/j pendant 14 jours	n = 64/59	36,5 (21 à 67)	62/2
		comprimé de fluconazole à 100 mg 1 f/j pendant 14 jours	n = 62/60	37,5 (24 à 61)	58/4
ITR-INT-27	multicentrique, randomisé, double insu, double placebo, témoin actif	solution orale d'itraconazole à 100 mg 2 f/j pendant 7 jours	n = 79/68	37 (22 à 64)	72/7
		solution orale d'itraconazole à 100 mg 1 f/j pendant 14 jours	n = 79/68	35 (24 à 58)	70/9
		comprimé de fluconazole à 100 mg 1 f/j pendant 14 jours	n = 86/78	36 (21 à 66)	79/7
ITR-USA-94	ouvert, non contrôlé	solution orale d'itraconazole à 100 mg 2 f/j pendant 14 à 28 jours selon la réponse	n = 74/68	37 (20 à 60)	68/6

<sup>a</sup>Total : patients retenus au départ; Efficacité : patients inclus dans l'analyse d'efficacité

<sup>b</sup>Valeurs basées sur le nombre total de participants

Deux études randomisées et contrôlées ont porté sur le traitement de la candidose oropharyngienne. Dans un de ces essais (n = 179 patients, tous séropositifs au VIH), la réponse clinique (évaluée globalement par le nombre de personnes guéries ou dont l'état s'était amélioré) n'a pas permis de distinguer les malades traités par du fluconazole à 100 mg/j pendant 14 jours (52/60; 87 %) de ceux qui avaient reçu la solution orale d'itraconazole à 200 mg/j pendant sept jours (50/60; 83 %) ou 14 jours (57/59; 97 %). La réponse aux 14 jours de traitement par la solution orale d'itraconazole s'est accompagnée d'un taux de récurrence inférieur à celui constaté dans le groupe traité par le même produit pendant sept jours. Dans l'autre essai (n = 214 patients, tous séropositifs au VIH), la réponse clinique n'a pas révélé de différence significative entre les patients traités par de la solution orale d'itraconazole, à raison de 200 mg/j ou de 100 mg/j pendant 14 jours, ou par du fluconazole à 100 mg/j pendant 14 jours. Les réponses ont été respectivement de 56/68 (84 %), de 62/68 (91 %) et de 71/78 (91 %).

Dans une étude non contrôlée et ouverte (n = 74 patients, tous séropositifs au VIH), des malades sélectionnés ne répondant pas sur le plan clinique aux comprimés de fluconazole ont été traités par la solution orale d'itraconazole à raison de 100 mg deux fois par jour. (L'absence de réponse

clinique à l'administration de comprimés de fluconazole avait été définie comme un échec de l'administration d'une dose d'au moins 200 mg/j pendant un minimum de 14 jours.) La durée du traitement a été de 14 à 28 jours selon le type de réponse.

Le nombre moyen de CD4 de ces patients était de 23/mm<sup>3</sup>. Environ 55 % des malades ont vu leurs lésions buccales disparaître entièrement. Tous les patients qui avaient répondu au traitement et qui étaient inscrits dans une phase de suivi (n = 22) ont récidivé au cours du mois suivant l'arrêt de leur thérapie, et ce après un délai médian de 14 jours. Tout en tenant compte du fait qu'aucune endoscopie n'avait été réalisée au départ, il faut signaler que plusieurs patients de cette étude ont développé des symptômes de candidose œsophagienne au cours de leur traitement par la solution orale d'itraconazole. La solution orale d'itraconazole n'a pas été comparée directement à d'autres agents dans le cadre d'une étude contrôlée menée avec des patients similaires.

### Candidose œsophagienne

**Tableau 7 : Résumé des données démographiques des sujets participant aux essais cliniques sur la candidose œsophagienne**

Numéro de l'étude	Conception de l'essai	Dose, voie d'administration et durée	Sujets (total/efficacité) <sup>b</sup>	Âge moyen (fourchette) <sup>c</sup>	Sexe (M/F) <sup>c</sup>
ITR-USA-12	randomisé, double insu, témoin actif	solution orale d'itraconazole 100 à 200 mg 1 f/j pendant 3 à 8 semaines <sup>a</sup>	n = 63/53	38 (24 à 57)	53/10
		comprimé de fluconazole à 100-200 mg 1 f/j	n = 63/57	37 (23 à 62)	55/8

<sup>a</sup> Traitement pendant deux semaines après la résolution des symptômes, mais pas moins de trois semaines ni plus de huit semaines

<sup>b</sup> Total : patients retenus au départ; Efficacité : patients inclus dans l'analyse d'efficacité

<sup>c</sup> Valeurs basées sur le nombre total de participants

Une étude randomisée à double insu (n = 110 patients, dont 102 séropositifs au VIH) a comparé la solution orale d'itraconazole (100 mg/j) aux comprimés de fluconazole (100 mg/j). La posologie de chacun des médicaments a été portée à 200 mg/j en cas d'absence de réponse initiale. Les traitements ont été poursuivis pendant deux semaines après la résolution des symptômes, ce qui a conduit à des durées globales de trois à huit semaines. La réponse clinique (évaluation clinique globale de guérison ou d'amélioration) n'a pas permis de distinguer les malades des deux groupes de traitement de l'étude et a dépassé 90 % dans les deux cas. Six des 53 patients traités par itraconazole (11 %) et 12 des 57 soignés par fluconazole (21 %) ont dû augmenter leur posologie à 200 mg au cours de cet essai. Environ 23 % des malades qui, sur l'ensemble des deux groupes de traitement de l'étude, avaient répondu au traitement et étaient inscrits dans une phase de suivi (n = 88), ont récidivé au cours des quatre semaines suivantes.

## Candidose buccale et/ou œsophagienne

**Tableau 8 : Résumé des données démographiques des sujets participant aux essais cliniques sur la candidose buccale et/ou œsophagienne**

Numéro de l'étude	Conception de l'essai	Dose, voie d'administration et durée	Sujets (total/efficacité) <sup>a</sup>	Âge moyen (fourchette) <sup>b</sup>	Sexe (M/F) <sup>b</sup>
ITR-FRA-5	ouvert, non contrôlé	<u>semaines 1 à 2 :</u> solution orale d'itraconazole à 100 mg 2 f/j <u>semaines 3 à 4 – en cas d'échec :</u> solution orale d'itraconazole à 200 mg 2 f/j	n = 60/40	38 (25 à 69)	50/10

<sup>a</sup> Total : patients retenus au départ; Efficacité : patients inclus dans l'analyse d'efficacité

<sup>b</sup> Valeurs basées sur le nombre total de participants

Dans une étude non contrôlée et ouverte (n = 40 patients, tous séropositifs au VIH), des malades ne répondant pas sur le plan clinique aux comprimés de fluconazole ont été traités par la solution orale d'itraconazole à raison de 100 mg deux fois par jour pendant 14 jours. (L'absence de réponse clinique à l'administration de comprimés de fluconazole avait été définie comme un échec de l'administration de 100 à 200 mg/j pendant au moins 14 jours.) En l'absence de guérison, le traitement par la solution orale d'itraconazole a été poursuivi à la posologie de 400 mg deux fois par jour pendant une nouvelle période de 14 jours. Soixante pour cent des patients dont l'état était évaluable ont présenté une amélioration suffisante au bout de la 2<sup>e</sup> semaine; 70 % étaient cliniquement guéris à la fin de la période de traitement.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacodynamie humaine**

#### In vitro

L'itraconazole inhibe 50 % de la biosynthèse du cholestérol *in vitro* dans les lymphocytes humains à une concentration de  $4 \times 10^{-7}$  M, ce qui correspond à plus de 100 fois la concentration d'itraconazole requise pour entraîner une inhibition de 50 % de la synthèse de l'ergostérol chez *Candida albicans*.

Jusqu'à une concentration de  $10^{-5}$  M, l'itraconazole n'a pas inhibé l'aromatase de l'androsténone en œstrogène par les microsomes du placenta humain, réaction qui dépend du cytochrome P450.

#### In vivo

Chez des volontaires de sexe masculin, le taux sérique basal de cholestérol est demeuré semblable aux valeurs de référence obtenues avant le traitement par 100 mg d'itraconazole une fois par jour pendant un mois.

L'administration chronique d'itraconazole (jusqu'à 400 mg/jour pendant un maximum de deux ans) a entraîné une légère réduction du taux plasmatique de cholestérol chez 67 patients dont le taux de cholestérol était supérieur à 200 mg/dl avant le traitement.

Seulement 9,5 % des patients ont présenté une concentration plasmatique de cholestérol un peu plus élevée. Des résultats semblables ont été observés après l'administration de 50 à 400 mg d'itraconazole par jour pendant un minimum de trois mois chez 29 patients dont le taux plasmatique de cholestérol préthérapeutique était d'au moins 250 mg/dl; le taux de cholestérol a baissé chez 23 patients et a augmenté chez 6 patients. Dans cette étude, la baisse globale du taux de cholestérol n'était pas accompagnée de modifications du taux de triglycérides.

La prise de 100 ou 200 mg d'itraconazole par jour pendant 35 jours n'a exercé aucun effet significatif sur les taux sériques de 25-hydroxycholécalférol et de 1,25-dihydroxycholécalférol chez 12 volontaires.

Chez des volontaires recevant des doses uniques ou multiples d'itraconazole pendant une période allant jusqu'à 30 jours, on n'a observé aucun effet sur les taux sériques des hormones suivantes : cortisol plasmatique basal, testostérone, aldostérone, réponse du cortisol à la cosyntrophine (ACTH) et à la prolactine plasmatique et réponse de la prolactine plasmatique, de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) à une provocation par injection intraveineuse de gonadolibérine (LHRH).

Les taux plasmatiques de progestérone et d'œstradiol mesurés une fois par semaine (avant et durant la période de cinq semaines d'administration de 200 mg d'itraconazole par jour et pendant les deux semaines suivant cette période) et le taux salivaire de progestérone mesuré tous les jours durant la période d'administration de cinq semaines ont indiqué un profil hormonal parfaitement normal durant tout le cycle menstruel.

Chez des volontaires de sexe féminin en bonne santé ayant un cycle menstruel régulier et normal, une dose unique de 300 mg d'itraconazole prise vers la fin de la phase folliculaire n'a pas modifié la variation nyctémérale du taux plasmatique de 17-β-œstradiol. La même dose prise durant la phase lutéale n'a pas influé sur les taux de 17-β-œstradiol et de progestérone.

L'administration de 50 ou 100 mg/jour d'itraconazole pendant des périodes allant jusqu'à deux mois chez des patients de sexe masculin ayant contracté une mycose superficielle n'a aucunement modifié les taux de testostérone, de globuline liant la testostérone (SHBG), d'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculostimulante (FSH) ou d'œstradiol.

Chez 15 patients présentant une mycose systémique et recevant 200 à 400 mg/jour d'itraconazole, on a évalué la fonction surrénalienne avant et après la période de traitement de  $12,4 \pm 5$  (7-24) mois. On n'a observé aucune modification de la réponse du cortisol plasmatique à la stimulation par l'ACTH. Les taux moyens de testostérone ne présentaient pas de différence statistiquement significative chez ces patients avant et après la prise d'itraconazole. Toutefois, la réponse du cortisol chez un des huit patients traités par 600 mg/jour d'itraconazole pour une mycose généralisée sévère ou réfractaire était affaiblie après un mois de traitement. La réduction de la

dose à 400 mg/jour a été associée à la résolution des symptômes liés à une insuffisance surrénale et à l'amélioration de la réponse du cortisol.

L'administration de 200 mg d'itraconazole par jour pendant cinq semaines n'a exercé chez des volontaires aucune influence notable sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle, les intervalles sur l'ECG ou les intervalles de temps systoliques. Cette observation a été confirmée chez des patients atteints de cancer qui ont reçu 50 mg d'itraconazole par jour pendant 48 semaines.

Chez six volontaires en bonne santé, l'administration de 200 mg d'itraconazole par jour n'a pas semblé avoir une influence négative sur les fonctions immunitaires. Après cinq semaines de traitement, seules les valeurs des lymphocytes reconnues par l'OKT4 ont varié de façon significative, passant de  $42 \pm 3,3$  % à  $53 \pm 3,3$  %. Cette augmentation, de même que les variations des autres paramètres immunologiques, est demeurée dans les limites de la normale.

### **Pharmacodynamie animale**

Au cours de tests d'observation générale, la dose de 40 mg/kg, administrée *per os* chez la souris ou par injection intrapéritonéale chez le rat, n'a déclenché aucun effet central. En outre, de nombreuses actions périphériques (anticholinergiques, antidiarrhéiques, d'inhibition alpha-1-adrénergique, myorelaxantes ou du type aspirine) ou aspécifiques (hypothermie, toxicité) peuvent être exclues de son profil d'activité.

L'itraconazole administré à une dose orale de 40 mg/kg à des rats s'est révélé sans effet sur : l'alimentation conditionnée, l'excrétion fécale et urinaire, la diarrhée sous l'effet de l'huile de ricin, le temps de réaction du retrait de la queue, l'arthrite provoquée par *Mycobacterium butyricum* (36 mg/kg incorporés dans la nourriture) et l'intégrité de la muqueuse gastrique (40 mg/ml ou 100 mg/kg dans de l'HCl 0,15 M). Tous les effets observés avec l'itraconazole en solution dans du PEG 200 ont été identiques à ceux constatés lors de l'utilisation de l'excipient seul.

### **Pharmacocinétique humaine**

#### **Absorption**

La biodisponibilité absolue de l'itraconazole administré sous forme de solution non commerciale avec de la nourriture a été de 55 % chez six volontaires de sexe masculin en bonne santé. En revanche, la biodisponibilité de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> (itraconazole) a augmenté lors de son administration à jeun, et les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) ont été à la fois plus hautes et atteintes plus rapidement. Chez 27 volontaires de sexe masculin en bonne santé, l'aire sous la courbe décrivant l'évolution de la concentration plasmatique d'itraconazole en fonction du temps ( $ASC_{0-24}$ ) à l'état d'équilibre et lors d'une administration d'itraconazole à jeun (solution orale SPORANOX<sup>®</sup>, 200 mg/j pendant 15 jours) a atteint une valeur égale à  $131 \pm 30$  % de celle obtenue lors de l'administration avec de la nourriture. Par conséquent, et contrairement à ce qui est recommandé pour les capsules SPORANOX<sup>®</sup>, il est conseillé de prendre la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> à jeun. Le tableau 9 ci-dessous reprend les paramètres pharmacocinétiques de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole (solution orale SPORANOX<sup>®</sup>) à l'état d'équilibre (jour 15) à jeun et après un repas :

**Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole à l'état d'équilibre à jeun et après un repas**

	Itraconazole		Hydroxy-itraconazole	
	À jeun	Après un repas	À jeun	Après un repas
C <sub>max</sub> (ng/ml)	1 963 ± 601 <sup>‡</sup>	1 435 ± 477	2 055 ± 487	1 781 ± 397
T <sub>max</sub> (heures)	2,5 ± 0,8	4,4 ± 0,7	5,3 ± 4,3	4,3 ± 1,2
ASC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml)	29 271 ± 10 285	22 815 ± 7 098	45 184 ± 10 981	38 823 ± 8 907
t <sub>1/2</sub> (heures)	39,7 ± 13	37,4 ± 13	27,3 ± 13	26,1 ± 10

<sup>‡</sup> moyenne ± écart-type

La biodisponibilité de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> a été comparée à celle des capsules SPORANOX<sup>®</sup> chez 30 volontaires de sexe masculin en bonne santé. Ces personnes ont reçu 200 mg d'itraconazole sous forme de solution orale ou de capsules avec de la nourriture. L'ASC<sub>0-∞</sub> après administration de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> a atteint une valeur égale à 149 ± 68 % de celle obtenue avec les capsules SPORANOX<sup>®</sup>; une augmentation similaire a été observée pour l'hydroxy-itraconazole. Par ailleurs, une étude croisée a comparé la pharmacocinétique de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole après l'administration de doses uniques de 200 mg de solution orale SPORANOX<sup>®</sup> (à jeun) ou de capsules SPORANOX<sup>®</sup> (avec de la nourriture). Ses résultats ont prouvé que lorsque ces deux formulations sont prises dans des conditions optimisant leur absorption systémique, il faut s'attendre à une biodisponibilité encore plus élevée de la solution par rapport à celle des capsules. Il est donc recommandé de ne pas considérer la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> et les capsules SPORANOX<sup>®</sup> comme interchangeables. Le tableau 10 reprend les paramètres pharmacocinétiques de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole après l'administration de doses uniques de 200 mg de solution orale SPORANOX<sup>®</sup> (n = 27) ou de capsules SPORANOX<sup>®</sup> (n = 30) à des volontaires de sexe masculin en bonne santé, respectivement sans et avec nourriture.

**Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole chez des volontaires sains de sexe masculin à jeun et après un repas**

	Itraconazole		Hydroxy-itraconazole	
	Solution orale à jeun	Capsules après un repas	Solution orale à jeun	Capsules après un repas
C <sub>max</sub> (ng/ml)	544 ± 213 <sup>‡</sup>	302 ± 119	622 ± 116	504 ± 132
T <sub>max</sub> (heures)	2,2 ± 0,8	5 ± 0,8	3,5 ± 1,2	5 ± 1
ASC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml)	4 505 ± 1 670	2 682 ± 1 084	9 552 ± 1 835	7 293 ± 2 144

<sup>‡</sup> moyenne ± écart-type

#### Patients séropositifs au VIH :

La biodisponibilité de la solution orale d'itraconazole a également été étudiée dans deux groupes de patients séropositifs au VIH caractérisés par le degré de gravité de leur infection. Le premier groupe était formé de 12 patients non encore au stade du sida et dont le nombre de CD4 était > 200/mm<sup>3</sup>, tandis que le second comptait 11 patients atteints du sida dont le taux de CD4 était < 100/mm<sup>3</sup>. Soumis à la posologie de 100 mg deux fois par jour pendant 15 jours, les deux

groupes ont présenté des concentrations plasmatiques satisfaisantes et une biodisponibilité équivalente. Le tableau 11 résume les résultats de cette étude.

**Tableau 11 : Concentrations plasmatiques (ng/ml) d'itraconazole et d'hydroxy-itraconazole après administration répétée de solution orale d'itraconazole chez des patients séropositifs au VIH**

Jour	Patients séropositifs avec des CD4 > 200/mm <sup>3</sup>		Patients sidéens avec des CD4 < 100/mm <sup>3</sup>	
	Itraconazole	Hydroxy-itraconazole	Itraconazole	Hydroxy-itraconazole
2	112 ± 45 <sup>‡</sup>	310 ± 121	95 ± 84	258 ± 156
4	305 ± 93	771 ± 211	271 ± 189	688 ± 346
7	443 ± 189	1 105 ± 343	424 ± 281	1 034 ± 524
13	585 ± 250	1 302 ± 511	587 ± 377	1 339 ± 731
15	645 ± 303	1 481 ± 563	583 ± 414	1 355 ± 800

<sup>‡</sup> moyenne ± écart-type

Utilisation en pédiatrie :

Les paramètres pharmacocinétiques de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> ont été étudiés chez 26 enfants dont l'état exigeait un traitement antifongique par voie générale. L'ensemble des patients a été stratifié par âge : 6 mois à 2 ans (n = 8), 2 à 5 ans (n = 7) et 5 à 12 ans (n = 11). La solution orale d'itraconazole a été administrée à raison de 5 mg/kg, une fois par jour pendant 14 jours. Les paramètres pharmacocinétiques relevés à l'état d'équilibre (jour 14) ne varient pas significativement d'un groupe d'âge à l'autre et sont résumés dans le tableau 12 pour l'ensemble des 26 patients.

**Tableau 12 : Pharmacocinétique de la solution orale d'itraconazole chez des patients pédiatriques**

	Itraconazole	Hydroxy-itraconazole
C <sub>max</sub> (ng/ml)	582,5 ± 382,4 <sup>‡</sup>	692,4 ± 355,0
C <sub>min</sub> (ng/ml)	187,5 ± 161,4	403,8 ± 336,1
ASC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml)	7 706,7 ± 5 245,2	13 356,4 ± 8 942,4
t <sub>1/2</sub> (heures)	35,8 ± 35,6	17,7 ± 13,0

<sup>‡</sup> moyenne ± écart-type

### Distribution

L'itraconazole est lié à 99,8 % aux protéines plasmatiques, et l'hydroxy-itraconazole à 99,5 %.

Les concentrations d'itraconazole dans le sang entier correspondent à 60 % des concentrations dans le plasma. Le captage est jusqu'à cinq fois plus élevé dans les tissus contenant de la kératine, surtout la peau, que dans le plasma, et l'élimination de l'itraconazole est liée à la régénération de l'épiderme. Par conséquent, les taux thérapeutiques dans la peau persistent deux à quatre semaines après l'arrêt d'un traitement de quatre semaines. De l'itraconazole est également présent dans le sébum et, à un degré moindre, dans la sueur. L'itraconazole est distribué de façon importante dans les tissus sujets à l'invasion fongique. Les concentrations se sont révélées deux à trois fois plus élevées dans les poumons, les reins, le foie, les os, l'estomac, la rate et les muscles que dans le plasma.



### Métabolisme et excrétion

L'itraconazole est fortement transformé dans le foie en métabolites nombreux. L'un d'entre eux est l'hydroxy-itraconazole, dont l'activité antifongique *in vitro* est comparable à celle de l'itraconazole. Les concentrations antifongiques mesurées par dosage biologique étaient environ trois fois plus élevées que les concentrations d'itraconazole mesurées par chromatographie liquide à haute performance. L'excrétion fécale de la substance mère varie de 3 à 18 % de la dose. L'excrétion rénale de la substance mère représente moins de 0,03 % de la dose. Après administration par voie orale d'itraconazole radiomarqué, 35 % de la radioactivité totale a été éliminée dans l'urine et 54 % dans les selles après une semaine. Les voies métaboliques principales ont été la scission du noyau dioxolane par oxydation, l'oxydation aliphatique au niveau du substituant 1-méthylpropyle, la N-désalkylation du substituant 1-méthylpropyle, la dégradation oxydative du noyau pipérazine et la scission du noyau triazolone.

### Pharmacocinétique animale

L'absorption, la distribution tissulaire, le métabolisme et l'excrétion de l'itraconazole ont été étudiés chez le rat, la souris, le lapin et le chien.

Après administration d'une dose orale unique, l'itraconazole a été bien absorbé chez toutes les espèces étudiées. La biodisponibilité absolue de l'itraconazole oral chez des chiens à jeun a été de 48 % lorsque le médicament a été administré dans une solution aqueuse de  $\beta$ -cyclodextrine, et de 10 à 30 % pour des capsules à PEG. Après administration d'une dose orale unique de  $^3\text{H}$ -itraconazole, le médicament inchangé a représenté en moyenne 20 à 26 % de la radioactivité plasmatique chez le rat, 15 % chez le chien et 10 % chez l'être humain. La demi-vie plasmatique terminale de l'itraconazole a été de 7 heures chez les lapins et les rats mâles, de 16 heures chez les rates et d'environ 50 heures chez les chiens.

L'hydroxy-itraconazole a été le principal métabolite plasmatique chez toutes les espèces étudiées; son activité antifongique a été semblable à celle de l'itraconazole. Le rapport moyen entre l'aire sous la courbe (ASC) de l'hydroxy-itraconazole et celle de l'itraconazole inchangé a été de 1,1 chez le chien. La demi-vie terminale de l'hydroxy-itraconazole a été d'environ 35 heures chez le chien.

Après une administration répétée, l'état d'équilibre a été atteint dans une limite de six jours chez le rat et le lapin, et de 14 jours chez le chien. Les concentrations moyennes d'itraconazole à l'état d'équilibre ont augmenté proportionnellement à la dose chez le lapin (5 à 80 mg/kg) et le chien (2,5 à 20 mg/kg), et ont correspondu aux valeurs prévues d'après la cinétique des doses uniques. Chez le chien, la cinétique a été apparemment liée à la dose pour des doses supérieures à 20 mg/kg, à cause de la solubilité limitée du médicament dans le liquide gastro-intestinal. Chez le chien comme chez l'être humain, les rapports entre l'ASC de l'hydroxy-itraconazole et l'ASC de l'itraconazole après une administration répétée ont été semblables à ceux suivant l'administration d'une dose orale unique. Chez les rats mâles et chez les souris mâles et femelles, il semble y avoir une formation dose-dépendante d'hydroxy-itraconazole, le rapport entre la concentration plasmatique d'hydroxy-itraconazole et la concentration plasmatique d'itraconazole tombant d'environ 3 (à une dose de 10 mg/kg) à 0,5 - 0,8 (à une dose de 160 mg/kg).

La liaison de l'itraconazole aux protéines plasmatiques a été très élevée chez le rat (99,73 %) et chez le chien (99,79 %). La liaison de l'hydroxy-itraconazole aux protéines plasmatiques a également été très élevée, mais un peu plus faible que celle de la substance mère. Néanmoins, la distribution tissulaire de l'itraconazole et celle de l'hydroxy-itraconazole ont été importantes, comme l'ont indiqué les études sur la distribution tissulaire *in vivo* chez le rat et le chien, et compte tenu du volume de distribution élevé de l'itraconazole chez le chien (17 litres/kg). Les plus fortes concentrations de radioactivité ont été retrouvées dans les surrénales, le foie, les glandes lacrymales et le tissu adipeux. Des concentrations extrêmement élevées ont été décelées dans le tissu et le liquide vaginaux. Dans la plupart des autres tissus, y compris la peau, les taux de radioactivité étaient d'environ deux à cinq fois plus élevés que les concentrations plasmatiques correspondantes. Les plus faibles taux, à n'importe quel moment, ont été ceux relevés dans le sang et le cerveau. Le rapport cerveau-plasma a été d'environ 1. Après le pic plasmatique, les concentrations tissulaires étaient de deux à quatre fois plus élevées chez les rats femelles que chez les rats mâles. Les rapports entre la concentration de l'hydroxy-itraconazole dans la plupart des tissus et sa concentration dans le plasma étaient comparables à ceux de l'itraconazole chez les rats mâles et femelles, alors qu'ils étaient environ la moitié de ceux de l'itraconazole chez le chien. La vitesse d'élimination de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole des tissus chez le rat a été semblable à la vitesse d'élimination du plasma. Le passage de l'itraconazole dans le placenta chez les rates a été très limité, puisque seulement 0,9 % de la dose administrée à la mère a été retrouvée dans l'ensemble des fœtus. Aucune accumulation excessive n'est survenue chez le rat ou le chien après l'administration subchronique ou chronique d'itraconazole à très fortes doses.

L'excrétion de la radioactivité a été très rapide chez le rat. L'excrétion principalement fécale (90 %) a été liée à une forte excrétion biliaire (63 % chez les rats mâles, une partie passant par la circulation entéro-hépatique) et à l'excrétion du médicament inchangé (22 à 29 %). Chez le chien, l'excrétion a été plus lente; le médicament a été excrété à 17 % dans l'urine et à 65 % dans les selles dans un délai d'une semaine.

L'itraconazole a été biotransformé en plus de 30 métabolites chez le rat et le chien ainsi que chez l'être humain. Les voies métaboliques ont été très similaires chez les trois espèces. On a observé des différences quantitatives au bilan massique des métabolites recueillis dans chacune des trois espèces, mais tous les métabolites détectés chez l'être humain étaient présents à un certain degré chez le rat et le chien, les deux espèces utilisées pour les études de toxicité. À part l'hydroxy-itraconazole, résultant de l'oxydation  $\omega$ -1 au niveau du substituant 1-méthylpropyle, aucun autre métabolite ne possédait d'activité antifongique.

## MICROBIOLOGIE

L'itraconazole est un antifongique triazolé actif par voie orale qui agit *in vitro* contre une grande variété de champignons et de levures, dont les dermatophytes (p. ex. des espèces *Microsporum*, *Trichophyton* et *Epidermophyton*), les levures (p. ex. *Candida* spp., y compris *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* et *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans* et *Malassezia* spp.), les champignons dimorphiques (p. ex. *Histoplasma*, y compris *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis* et *Sporothrix schenckii*), divers micro-organismes

responsables de la chromomycose et d'autres champignons, dont *Aspergillus fumigatus*.

La CMI<sub>90</sub> de la majorité des champignons importants sur le plan médical varie de 0,1 à 1 µg/ml, alors que l'activité fongicide est obtenue à des concentrations plus élevées (10 µg/ml). L'activité *in vitro* de l'hydroxy-itraconazole (le seul métabolite actif) est comparable à celle de l'itraconazole.

Le spectre d'activité antifongique *in vitro* de l'itraconazole dans un bouillon cœur-cerveille est présenté dans le tableau 13.

**Tableau 13 : Spectre d'activité antifongique *in vitro* de l'itraconazole dans un bouillon cœur-cerveille**

Champignons	Nombre testé		Pourcentage cumulé de souches sensibles à la concentration indiquée (en µg/ml)						
	Espèces	Souches	0,001	0,01	0,1	1	10	100	> 100
Dermatophytes	19	456	3	18,6	94,1	99,3	100	100	
<i>Candida albicans</i>	1	1 401	0,2	8,6	71,0	98,1	99,8		
Autres espèces de <i>Candida</i>	17	267	1,9	22,5	87,6	98,1	99,6	100	
Espèces de <i>Torulopsis</i>	5	245	1,2	10,6	87,3	97,6	99,6	100	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	33	3	60,6	100				
<i>Pityrosporum ovale</i> <sup>1</sup>	1	35	0	0	91,4	100			
Levures diverses	6	55	20	47,3	72,7	92,7	96,4	100	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	83	0	7,2	68,7	98,8	100		
Espèces diverses d' <i>Aspergillus</i> et de <i>Penicillium</i>	19	57	1,8	3,5	63,2	80,1	93,0	100	
<i>Sporothrix schenckii</i>	1	23	0	0	78,3	100			
Champignons dimorphiques MP	4	10	30	80	100				
Champignons dimorphiques YP	4	10	50	100					
Phaeohyphomycètes	11	27	14,8	29,6	96,3	100			
Eumycètes	10	13	7,7	30,8	76,9	84,6	84,6	92,3	100
Phycomycètes	13	23	4,3	4,3	26,1	73,9	82,6	100	
Autres champignons divers	27	65	1,5	4,6	33,8	44,6	53,8	75,4	100
Actinomycètes	9	10	0	0	10	10	20	70	100

<sup>1</sup> Milieu de culture : bouillon de Dixon

Source : Van Cutsem J, Van Gerven F, Janssen PAJ. The *in vitro* and *in vivo* antifungal activity of itraconazole. Dans : Fromtling RA, éd. Recent trends in the discovery, development and evaluation of antifungal agents. Compte rendu de télé-symposiums. Barcelone : J.R. Prous Science Publishers, 1987;182.

Les résultats *in vitro* varient considérablement selon le milieu de culture, la taille de l'inoculum, les conditions d'incubation, etc., de sorte que la plupart des champignons sont apparemment plus sensibles à l'itraconazole *in vivo*. L'activité *in vivo* de l'itraconazole oral observée dans des modèles animaux expérimentaux de mycoses systémiques figure au tableau 14. Les principaux types de champignons sur lesquels l'itraconazole n'exerce pas d'effet inhibiteur *in vitro* sont : *Zygomycetes* (p. ex. espèces de *Rhizopus*, de *Rhizomucor*, de *Mucor* et d'*Absidia*), espèces de *Fusarium*, de *Scedosporium* et de *Scopulariopsis*.

*Candida krusei*, *Candida glabrata* et *Candida tropicalis* figurent habituellement parmi les espèces de *Candida* les moins sensibles à l'itraconazole, et quelques isolats ont montré une résistance catégorique à l'itraconazole *in vitro*.

**Tableau 14 : Activité *in vivo* de l'itraconazole oral**

Infection	Animal	Délai/ Durée <sup>a</sup> (jours)	% d'animaux répondant à la posologie indiquée (mg/kg/jour)								Réponse
			1,25	2,5	5	10	20	40	80	160	
Candidose	Cobaye Rat Lapin	0/14 0/3 + 1/7	27	100	96					86 <sup>b</sup>	Culture rénale négative Ont survécu 21 jours Culture rénale négative
Aspergillose	Cobaye Cobaye Cobaye IC <sup>d</sup> Cobaye IC <sup>d</sup> Souris Lapin <sup>e</sup>	0/14 + 0/14 0/28 + 1/28 0/5 + 3/14			83 50 100 80 100	75 83				47	Ont survécu 28 jours Ont survécu 28 jours Ont survécu 28 jours Ont survécu 28 jours Culture rénale négative Guérison
Cryptococcose	Cobaye Souris Lapin	+ 3/35 0/14 + 4/14				88	100			73 <sup>b</sup>	53 Culture négative (LCR exclu) Culture LCR négative Culture LCR négative
Sporotrichose	Cobaye	0/28					80	100			Guérison
Histoplasmose	Cobaye	0/14				63		100			Guérison
Coccidioïdomycose	Rat Rat	- 3/14 + 7/14					100 <sup>e</sup> 80 <sup>e</sup>				Culture pulmonaire négative Culture pulmonaire négative
Paracoccidioïdomycose	Souris	0/28				100					Ont survécu 28 jours

<sup>a</sup> Délai du début de traitement par rapport au moment de l'infection/durée du traitement

<sup>b</sup> 200 mg administrés à chaque animal, ce qui équivaut à peu près à 80 mg/kg/jour

<sup>c</sup> Itraconazole administré par voie intraveineuse

<sup>d</sup> IC = immunocompromis par du cyclophosphamide, des corticostéroïdes ou de la méchloréthamine

<sup>e</sup> Posologie réelle de 16 mg/kg/jour

Source : Grant SM, Clissold SP. Itraconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 37;1989:319.

### **Résistance et résistance croisée**

Un traitement de trois jours à l'itraconazole n'a pas réduit la sensibilité de *C. albicans*, de *T. glabrata* ou de *C. krusei* au médicament. De la même façon, la sensibilité de *M. furfur* n'a pas diminué à la suite de l'administration d'itraconazole pendant trois semaines. De plus, après six mois de traitement à l'itraconazole (200 mg deux fois par semaine), on n'a observé aucun changement significatif dans la CI<sub>50</sub> des 250 isolats de *C. albicans* testés. Cependant, l'apparition d'une résistance et les effets de l'administration pendant de longues périodes sur une plus grande variété d'espèces de champignons n'ont pas été évalués de façon systématique.

On sait que des souches ont déjà présenté une résistance croisée à des antifongiques azolés.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité d'une dose unique

On a procédé à l'administration d'itraconazole/(HP-β-CD) par voies orale et intraveineuse à des souris, des rats et des chiens des deux sexes. Le tableau 15 résume les résultats.

**Tableau 15 : Études de toxicité d'une dose unique d'itraconazole/(HP-β-CD)**

Espèce	Voie d'administration	Sexe	Valeurs DL <sub>50</sub> (mg d'itraconazole/(HP-β-CD) par kg de poids corporel)
Souris	orale	M et F	> 100/(2 500)
Souris	intraveineuse	M et F	> 44,1/(1 764)
Rat	orale	M et F	> 100/(2 500)
Rat	intraveineuse	M et F	> 17,6/(704)
Chien	orale	M et F	> 100/(2 500)
Chien	intraveineuse	M et F	> 17,6/(704)

Tous les animaux ont survécu à l'administration orale de la dose maximum de 100/(2 500) mg/kg de poids corporel. Des symptômes cliniques sont apparus dans les trois espèces et ont consisté essentiellement en l'émission de selles molles ou diarrhéiques. Étant donné que ces phénomènes avaient également été observés chez les souris et les rats n'ayant reçu que de l'HP-β-CD, ils ont été attribués à l'effet osmotique de cette dernière substance.

Une dose intraveineuse unique de 44,1/(1 764) mg/kg de poids corporel chez des souris et de 17,6/(704) mg/kg de poids corporel chez des rats et des chiens n'a pas provoqué de mortalité. Les effets cliniques observés ont consisté en une hyperpnée transitoire chez les rats et les souris, et en une dyspnée et une perte du réflexe de redressement chez les chiens. Ces phénomènes n'ont été observés qu'au cours des premières heures qui ont suivi l'injection.

### Toxicité à long terme

En vue d'évaluer les effets de la consommation répétée d'itraconazole/(HP-β-CD) par voie orale, des souris, des rats et des chiens en ont reçu tous les jours pendant trois mois. En outre, des études de toxicité chronique par voie orale ont été réalisées chez des rats (six mois) et des chiens (12 mois). La durée de ces essais a été choisie conformément aux exigences des grands organismes de réglementation de par le monde.

**Tableau 16 : Doses d'itraconazole/(HP-β-CD) dans des études menées chez la souris, le rat et le chien**

Étude	Doses d'itraconazole/(HP-β-CD) en mg/kg de poids corporel
Étude pilote de toxicité sur 3 mois chez la souris	0/(0), 0/(800), 5/(200), 20/(800), 80/(3 200)
Étude de toxicité sur 3 mois chez le rat	0/(0), 0/(4 000), 5/(1 000), 20/(2 000), 80/(4 000)
Étude de toxicité sur 6 mois chez le rat	0/(0), 0/(800), 5/(200), 20/(800), 30/(0)
Étude de toxicité sur 3 (+1) <sup>‡</sup> mois chez le chien	0/(500), 5/(300), 10/(400), 20/(500)
Étude de toxicité sur 12 mois chez le chien	0/(0), 0/(800), 5/(200), 20/(800), 20/(0)

<sup>‡</sup> + 1 mois de récupération

La dose de 5 mg/kg de poids corporel d'itraconazole s'est révélée pratiquement atoxique dans les études d'administration d'itraconazole/(HP-β-CD) à des souris, des rats et des chiens. Comme le profil toxicologique de l'itraconazole le laissait prévoir, les seuls effets observés chez les rats ont consisté en une légère élévation des taux sériques du cholestérol et des phospholipides, ainsi qu'en de minimes modifications histologiques du cortex surrénal (œdème), mais sans retentissement cytopathologique. Chez les chiens, on n'a constaté que de faibles changements histologiques du système des phagocytes mononucléés (SPM) se traduisant principalement par l'augmentation du nombre de macrophages spumeux ainsi que par des transformations adaptatives de l'arbre urinaire (œdème et vacuolisation des cellules épithéliales du bassinet rénal et de la vessie); ces phénomènes étaient en majeure partie attribuables à l'HP-β-CD.

Chez les souris, l'administration de 20/(800) et de 80/(3 200) mg/kg de poids corporel pendant trois mois a provoqué une toxicité légère à plus intense. On a observé une élévation des taux sériques d'aspartate- et d'alanine-aminotransférases, qui s'est accompagnée de modifications histologiques au niveau hépatique (éosinophilie du cytoplasme des hépatocytes et augmentation du nombre de cellules nécrosées) à la dose de 80/(3 200) mg/kg. Un examen histologique ultérieur a révélé des changements au niveau du cortex surrénal (œdème) à la dose de 80/(3 200) mg/kg de poids corporel. Par ailleurs, des modifications adaptatives de l'arbre urinaire liées à l'HP-β-CD ont été constatées tant à 20/(800) qu'à 80/(3 200) mg/kg de poids corporel.

Administrées pendant trois mois à des rats, des doses de 20/(2 000) et 80/(4 000) mg/kg de poids corporel se sont révélées modérément toxiques et ont atteint les mêmes organes et tissus que l'itraconazole seul, à savoir le cortex surrénal, le foie, le SPM et les ovaires. Une augmentation des taux sériques de cholestérol et de phospholipides a également été observée. Les modifications provoquées par l'excipient HP-β-CD ont consisté en une légère diminution de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et du nombre de globules rouges, ainsi qu'en des transformations adaptatives de la vessie et du bassinet rénal.

L'administration de doses de 20/(800) et de 30/(0) mg/kg de poids corporel à des rats pendant six mois, représentant une dose d'itraconazole dans du PEG qui produit une exposition systémique similaire, a été à l'origine d'une toxicité caractérisée par la modification de certaines variables sanguines et sériques, ainsi que par des modifications histologiques du SPM, du foie et du cortex surrénal. Les effets provoqués par l'HP-β-CD dans les groupes soumis aux doses de 20/(800) et 0/(800) mg/kg se sont limités à des transformations histologiques de l'arbre urinaire, ainsi qu'à une augmentation du poids du pancréas ne s'accompagnant pas de changements histologiques évidents.

Chez des chiens soumis pendant trois mois à des doses de 10/(400) ou 20/(500) mg/kg de poids corporel, la toxicité liée à l'itraconazole s'est bornée à une légère diminution du gain pondéral, la modification de certains paramètres sanguins et sériques, une faible augmentation du poids des surrénales et l'apparition de foyers de cellules spumeuses dans les poumons. Ce dernier phénomène a également été constaté au sein du groupe 0/(500), traité par l'excipient seul, et est donc au moins partiellement provoqué par l'HP-β-CD.

L'administration orale d'HP-β-CD a provoqué en outre une légère diminution de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et du nombre de globules rouges. Les modifications des paramètres constatées dans les groupes traités par 0/(500) ou 20/(500) mg/kg se sont révélées réversibles après un mois d'arrêt de traitement.

L'exposition répétée à des doses de 20/(800) ou de 20/(0) mg/kg pendant 12 mois a surtout provoqué une diminution du gain pondéral et la modification de certaines variables sanguines et sériques. À ces doses, l'examen histologique a révélé les traces de l'action de l'itraconazole sur le SPM et le cortex surrénal. En revanche, mis à part le ramollissement transitoire des selles et les transformations adaptatives de l'arbre urinaire, aucun autre effet lié à l'HP-β-CD n'est apparu.

### **Reproduction et tératologie**

#### **Études de segment I sur la reproduction**

On a administré de l'itraconazole par gavage à des groupes de rats (24 mâles et 24 femelles pour chaque dose) dans le cadre d'une étude de segment I, en vue d'évaluer ses effets sur la fécondité des mâles et des femelles. On a administré de l'itraconazole à raison de 10, 40 et 160 mg/kg/jour aux mâles (pendant au moins 60 jours, avant l'accouplement) et aux femelles (pendant 14 jours avant l'accouplement et les huit premiers jours de la gestation). Aucun effet défavorable n'a été observé chez les groupes recevant 10 mg/kg/jour. À la dose de 40 mg/kg/jour, la fécondité n'a pas été perturbée, mais on a noté des effets toxiques chez les parents.

À la dose de 160 mg/kg/jour, des effets toxiques sont survenus chez les parents, y compris de la mortalité (2 mâles, 16 femelles). Chez les quelques femelles du groupe de 160 mg/kg/jour ayant survécu, le taux de gestation a diminué et le taux de résorption a augmenté, tandis que les autres paramètres de fécondité, tels que l'indice de copulation, le nombre de corps jaunes et le nombre d'implantations par rate gravide, ont été normaux. On a conclu que l'itraconazole n'exerce aucun effet primaire sur la fécondité des mâles ou des femelles et que tout effet défavorable sur la fécondité relève de la toxicité générale observée à une posologie partiellement létale (160 mg/kg/jour). Aucun effet tératogène n'a été noté dans cette étude.

#### **Études de segment II sur la reproduction**

On a administré de l'itraconazole à des rats par gavage (deux études) et par incorporation aux aliments. Les doses utilisées dans toutes les études chez le rat étaient de 10, 40 et 160 mg/kg/jour. Dans l'étude où le médicament a été ajouté à la ration alimentaire des groupes de rates (20 pour chaque dose) du jour 6 au jour 15 de la gestation, on a observé des signes de toxicité maternelle et d'embryotoxicité aux doses de 40 et 160 mg/kg/jour (taux de résorption de 100 % à la dose de 160 mg/kg/jour). Des effets tératogènes (anomalies squelettiques majeures ou malformations provenant d'anomalies squelettiques) sont survenus chez la progéniture des femelles ayant reçu 40 mg/kg/jour. Il n'y avait aucun fœtus dans le groupe des femelles ayant reçu 160 mg/kg/jour.

Lorsque l'itraconazole a été administré par gavage à des groupes de 36 rates du jour 8 au jour 18 de la gestation dans une étude et d'environ 20 rates du jour 6 au jour 15 de la gestation dans une autre étude, des signes de toxicité maternelle, d'embryotoxicité et de changements

tératologiques ont été observés à la dose de 160 mg/kg/jour. Le seul effet noté à la dose de 40 mg/kg/jour était un poids légèrement plus faible des rats dans l'une des deux études.

Dans une étude de segment II effectuée chez des lapins, de l'itraconazole à raison de 5 mg/kg/jour (17 femelles), 20 mg/kg/jour (15 femelles) et 80 mg/kg/jour (16 femelles) a été administré par gavage du jour 6 au jour 18 de la gestation. On a noté une baisse du taux d'implantation chez les lapines ayant reçu 20 mg/kg/jour, mais cette observation est un effet préalable au dosage. Dans cette étude, on n'a observé aucun effet embryotoxique ou tératogène. Une deuxième étude a porté sur l'administration par gavage d'itraconazole sous forme de granulés utilisés en clinique à des groupes de lapines (15 pour chaque dose), à raison de 25, 50 et 100 mg/kg/jour, du jour 6 au jour 18 de la gestation. Une légère toxicité maternelle a été observée, caractérisée par une réduction de la consommation alimentaire durant et après l'administration de 50 et 100 mg/kg/jour. L'itraconazole n'a exercé aucun effet embryotoxique ou tératogène.

Deux études de segment II sur la reproduction ont également été effectuées chez des souris, au cours desquelles de l'itraconazole a été administré (par gavage du jour 6 au jour 16 de la gestation) à raison de 10, 40 et 160 mg/kg/jour (24 femelles pour chaque dose) dans la première étude et de 40, 80 et 160 mg/kg/jour (30 femelles pour chaque dose) dans la deuxième étude. On n'a noté aucun effet défavorable chez les femelles recevant 10 ou 40 mg/kg/jour ou leurs fœtus. Quelques malformations fœtales (surtout encéphalocèle et macroglossie) sont survenues dans les groupes recevant 80 et 160 mg/kg/jour. La dose de 160 mg/kg/jour a entraîné des effets toxiques chez les mères et des effets embryotoxiques.

Dans une étude spéciale de segment II sur le potentiel tératogène de l'itraconazole chez le rat (10 rates pour chaque dose), on a montré qu'on pouvait réduire les effets embryotoxiques et tératogènes du médicament à la dose de 160 mg/kg en administrant simultanément de l'acide arachidonique. Cet effet protecteur de l'acide arachidonique est semblable à l'effet connu dans le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens. Comme l'itraconazole n'a affiché aucune activité inhibitrice *in vitro* sur les enzymes cibles impliquées dans le métabolisme de l'acide arachidonique, on a postulé qu'il s'agissait d'un mécanisme indirect à médiation surrénalienne.

Pour évaluer cette hypothèse, on a pratiqué une surrénalectomie chez des rates gravides au jour 4 de la gestation. Cette intervention a entraîné une réduction des effets embryotoxiques et tératogènes de l'itraconazole à la dose de 40 mg/kg/jour. Les données indiquent que les effets surrénaux observés à des doses élevées d'itraconazole sont, du moins en partie, responsables des effets défavorables de ce médicament sur la progéniture des rates gravides.

### Études de segment III sur la reproduction

On a étudié les effets périnataux et postnatals de l'itraconazole chez le rat (24 rates pour chaque dose) dans le cadre d'une étude de segment III. On a administré de l'itraconazole par gavage à des rates à raison de 5, 20 et 80 mg/kg/jour, du jour 18 de la gestation jusqu'à la fin de la troisième semaine de lactation. Aucun effet défavorable n'a été observé aux doses de 5 ou 20 mg/kg/jour; seuls des signes de toxicité maternelle sont apparus à la dose de 80 mg/kg/jour. À part un effet marginal sur le poids des rats à la dose de 80 mg/kg/jour, aucun effet embryotoxique,



tératogène ou autre n'a été noté chez la progéniture. Dans une étude portant sur la deuxième génération, aucun effet défavorable sur la reproduction n'a été observé chez les rats issus des mères (groupes de 10 rates pour chaque dose) ayant reçu jusqu'à 80 mg/kg/jour d'itraconazole.

### **Mutagenèse**

On a étudié le potentiel mutagène de l'itraconazole à l'aide des tests suivants : activation microsomiale chez *Salmonella typhimurium* (test d'Ames), mutation létale récessive chez *Drosophila melanogaster*, formation de micronoyaux (rats mâles et femelles), mutation létale dominante (souris mâles et femelles), tests des lymphomes L5178Y chez la souris et aberrations chromosomiques (lymphocytes humains). Aucun de ces tests n'a mis en évidence de potentiel mutagène.

### **Carcinogénèse**

Le pouvoir carcinogène de l'itraconazole a été évalué dans des groupes de 50 souris mâles et femelles et de 50 rats mâles et femelles, qui ont reçu ce produit dans leur alimentation pendant 23 et 24 mois, respectivement.

Chez les souris, l'itraconazole administré à des doses orales allant jusqu'à 80 mg/kg/jour (environ 10 fois la dose maximale recommandée pour l'être humain - DMRH) n'a pas montré de pouvoir carcinogène.

Une perte de poids corporel temporaire et une augmentation de l'incidence de pigmentation surrénalienne ont cependant été constatées chez les femelles recevant 80 mg/kg/jour.

Les rates traitées par une dose d'itraconazole de 50 mg/kg/jour (6,25 x DMRH) ont connu une augmentation de l'incidence d'épithélioma spinocellulaire du poumon (2/50) par comparaison avec le groupe témoin. Cependant, bien que la survenue de ce type de cancer pulmonaire soit extrêmement rare chez les rats non traités, l'augmentation de son incidence dans cette étude n'a pas été statistiquement significative. Les rats mâles traités à la dose de 25 mg/kg de poids corporel/jour (3,1 x DMRH) ont connu une légère augmentation de leur incidence de sarcome des tissus mous. Ces sarcomes ont peut-être été la conséquence d'une réaction inflammatoire chronique du tissu conjonctif liée à une réaction spécifique du rat sous forme d'une hypercholestérolémie, phénomène qui n'a été observé ni chez le chien ni chez l'être humain.

### **Hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HP-β-CD)**

L'HP-β-CD est une nouvelle molécule porteuse, conçue pour augmenter l'absorption orale et l'exposition aux médicaments. Sur le plan chimique, il s'agit d'un oligosaccharide cyclique constitué de sept unités de glucopyranose et comprenant 4,06 à 5,11 groupes hydroxypropyles par molécule de cyclodextrine.

### **Pharmacologie**

Des études pharmacodynamiques ont montré que l'HP-β-CD ne possédait aucune activité pharmacologique intrinsèque *in vivo* qui puisse contre-indiquer sa présence dans la formulation clinique d'une solution orale d'itraconazole. On ne doit s'attendre à aucune interaction entre l'HP-β-CD et d'autres médicaments, que ce soit sur les plans pharmacodynamique ou métabolique.

La biodisponibilité orale de l'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, l'agent solubilisant utilisé dans la solution orale d'itraconazole, est, en moyenne, inférieure à 0,5 % et semblable à celle de l'hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine utilisée seule. La faible biodisponibilité orale de l'HP- $\beta$ -CD n'est pas modifiée par la présence d'aliments et demeure semblable après l'administration d'une dose unique et de doses répétées.

La pharmacocinétique à la suite de l'administration intraveineuse ou orale d'HP- $\beta$ -CD est similaire chez l'être humain et chez les animaux de laboratoire. Une dose intraveineuse d'HP- $\beta$ -CD s'élimine très rapidement du plasma, principalement par excrétion rénale sous forme inchangée. Chez l'animal, la distribution tissulaire est limitée et c'est dans le système urinaire que l'on retrouve les concentrations les plus élevées. L'absorption systémique qui suit l'administration orale d'HP- $\beta$ -CD intact est faible. L'HP- $\beta$ -CD est excrétée à raison de 50 à 62 % de la dose sous forme inchangée dans les selles. La flore intestinale métabolise la plus grande partie de ce qui reste, et l'absorption et la distribution tissulaires des produits de dégradation sont également limitées. Après une administration orale, ce sont les tissus gastro-intestinaux qui se révèlent les plus exposés à l'HP- $\beta$ -CD, tant sous sa forme intacte que sous celle de ses produits de biodégradation. Étant donné la faible absorption systémique de l'HP- $\beta$ -CD après son administration orale, on peut s'attendre à un effet stimulant de ce produit sur la sécrétion et la motilité intestinales à des doses élevées à partir de 1 500 mg par kg de poids corporel.

### Toxicologie

Des études de la toxicité de doses uniques réalisées sur des souris, des rats et des chiens font état d'une grande marge de sécurité de l'HP- $\beta$ -CD en administration tant orale qu'intraveineuse. Les études de toxicité chronique et subchronique ont révélé que la majorité des effets étaient de nature adaptative (modifications histologiques du système urinaire, ramollissement des selles, activation du SPM) et ont montré une bonne réversibilité. Des modifications hépatiques légères et réversibles se sont produites à des quantités environ 30 fois supérieures à la dose d'HP- $\beta$ -CD présente dans la solution orale d'itraconazole destinée à l'être humain.

L'HP- $\beta$ -CD administrée par voie orale à des jeunes chiens de race Beagle à raison de 1 200 mg/kg pendant une période maximale de 13 semaines (avec une période de rétablissement de 4 semaines) a été cliniquement bien tolérée; aucun effet n'a été observé comparativement aux animaux témoins au moment des examens histopathologiques et de laboratoire.

### Mutagénicité

La structure chimique de l'HP- $\beta$ -CD ne permet pas de soupçonner une activité génotoxique. Les recherches de lésions de l'ADN, de mutations géniques et d'aberrations chromosomiques n'ont révélé aucune activité génotoxique de l'HP- $\beta$ -CD, que ce soit *in vivo* ou *in vitro*.

### Carcinogénicité

Une augmentation de l'incidence de néoplasmes du côlon et du pancréas exocrine a été constatée lors d'une étude de carcinogénicité chez le rat. La fréquence légèrement plus élevée des adénocarcinomes du côlon a été observée à la dose de 5 000 mg/kg. Elle s'est par ailleurs révélée liée à des modifications de type hypertrophique/hyperplasique et inflammatoire de la muqueuse

colique, sous l'effet de l'accroissement des pressions osmotiques dû à l'HP-β-CD. En revanche, aucun indice ne permet de croire que l'HP-β-CD exerce une activité tumorigène intrinsèque sur le côlon. L'hyperplasie et la néoplasie du pancréas exocrine, liées à l'action mitogène de la cholécystokinine (CCK), n'ont été observées que dans les études au cours desquelles l'HP-β-CD a été administrée aux rats par voie orale. L'importance clinique de ces constatations est inconnue.

Par ailleurs, on a observé que l'HP-β-CD provoquait une hyperplasie et une néoplasie du pancréas exocrine du rat après l'administration orale de doses de 500, 2 000 ou 5 000 mg/kg/j pendant 25 mois. Le mécanisme responsable le plus probable serait que l'administration orale d'HP-β-CD entraînerait une hyperplasie des cellules acineuses du pancréas exocrine médiée par la cholécystokinine (CCK). Ce phénomène, apparemment spécifique du rat, n'a pas été constaté chez la souris au cours d'une étude du pouvoir carcinogène aux doses de 500, 2 000 et 5 000 mg/kg/j pendant 22 à 23 mois.

Cette constatation n'a pas non plus été faite lors de l'administration chronique d'HP-β-CD pendant 12 mois à des chiens (jusqu'à 2 000 mg par kg de poids corporel; huit chiens dans chaque groupe) ou pendant deux ans à des singes cynomolgus femelles (800/400 mg par kg de poids corporel; 13 singes dans chaque groupe); cette administration n'a provoqué aucune transformation pancréatique de type hyperplasique/néoplasique.

#### Reproduction et tératologie

L'HP-β-CD ne présente aucun effet défavorable sur la fertilité, ni action embryotoxique directe, ni effet tératogène.

## RÉFÉRENCES

1. Blatchford NR. Treatment of oral candidosis with itraconazole: a review. 2nd International Symposium on Itraconazole, Anvers, Belgique, 22-23 juin 1989. Journal of the American Academy of Dermatology 1990; 23 (3) (Part 2): 565-567.
2. Borgers M, Van de Ven MA. Mode of action of itraconazole: morphological aspects. Mycoses 1989; 32 (Suppl. 1): 53-60.
3. Cauwenbergh G, De Doncker P, Stoops K, De Dier A, Goyvaerts H, Schuermans V. Itraconazole in the treatment of human mycoses: Review of three years of clinical experience. Reviews of Infectious Diseases 1987; 9 (Suppl. 1): S146-S152.
4. Dupont B, Drouhet E. Early experience with itraconazole *in vitro* and in patients: pharmacokinetic studies and clinical results. Reviews of Infectious Diseases 1978; 9: S71-76.
5. Grant SM, Clissold SP. Itraconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. Drugs 1989; 37: 310-344.
6. Hardin TC, Graybill JR, Fetchick R, Westenborghs R, Rinaldi MG, Kuhn JG. Pharmacokinetics of itraconazole following oral administration to normal volunteers. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1988; 32 (9): 1310-1313.
7. Heykants J, Michiels M, Meuldermans W *et al.* The pharmacokinetics of itraconazole in animals and man: an overview. Dans : R.A. Fromtling, réd. Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents. J.R. Prous Science Publishers, S.A. 1987; p. 223-249.
8. Heykants J, Van Peer A, Van de Velde V *et al.* The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview. Mycoses 1989; 32 (Suppl. 1): 67-87.
9. Moreno F, Hardin TC, Rinaldi MG, Graybill JR. Itraconazole-didanosine excipient interaction. Journal of the American Medical Association 1993; 269: 1508.
10. Phillips P, Zemcov J, Mahmood W *et al.* Itraconazole cyclodextrin solution for fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in AIDS: correlation of clinical response with *in vitro* susceptibility. AIDS 1996; 10:1369-1376.
11. Restrepo A, Gonzalez A, Gomez I, Arango M, De Bedout C. Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole. First International Conference on Drug Research in Immunologic and Infectious Diseases: Antifungal Drugs: Synthesis, Preclinical and Clinical Evaluation, New York, 8-10 octobre 1987. Annals of the New York Academy of Sciences 1988; 544: 504-516.

12. Smith DE, Midgely J, Allan M, Connolly GM, Gazzard BG. Itraconazole versus ketoconazole in the treatment of oral and oesophageal candidosis in patients infected with HIV. *AIDS* 1991; 5: 1367-1371.
13. Tucker RM, Williams PL, Arathoon EG, Stevens DA. Treatment of mycoses with itraconazole. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1988; 544: 451-470.
14. Van Cauteren H, Coussement W, Vandenberghe J, Herin V, Vanparys PH, Marsboom R. The toxicological properties of itraconazole. Dans : R.A. Fromtling, réd. *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents*. J.R. Prous Science Publishers, S.A. 1987; 263-271.
15. Van Cutsem J. Oral, topical and parenteral antifungal treatment with itraconazole in normal and in immunocompromised animals. *Mycoses* 1989; 32 (Suppl. 1): 14-35.
16. Van Cutsem J. The in-vitro antifungal spectrum of itraconazole. *Mycoses* 1989; 32 (Suppl. 1): 7-14.
17. Van Cutsem J, Van Gerven F, Janssen PAJ. The *in vitro* and *in vivo* antifungal activity of itraconazole. Dans : R.A. Fromtling *et al.* réd. *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents*. Telesymposia proceedings. J.R. Prous Science Publishers, Barcelone, 1987.
18. Vanden Bossche H, Marichal P, Gorrens J *et al.* Biochemical approaches to selective antifungal activity. Focus on azole antifungals. *Mycoses* 1989; 32 (Suppl. 1): 35-53.
19. Van de Velde Vera JS, Van Peer Achiel P, Heykants Joseph JP *et al.* Effect of Food on the Pharmacokinetics of a New Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin Formulation of Itraconazole. *Pharmacotherapy* 1996; 16(3): 424-428.
20. Warnock DW, Turner A, Burke J. Comparison of high performance liquid chromatographic and microbiological methods for determination of itraconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1988; 21: 93-100.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**Pr SPORANOX®  
Solution orale d'itraconazole**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de la solution orale SPORANOX® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la solution orale SPORANOX®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Cette information est destinée aux patients auxquels on a prescrit la solution orale SPORANOX® pour traiter des infections fongiques de la bouche ou de la gorge. Ces renseignements ne prennent pas la place d'une discussion entre vous et votre médecin. Seul votre médecin peut décider si le traitement par SPORANOX® est approprié pour vous.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

SPORANOX® est un médicament de prescription utilisé pour traiter des infections fongiques de la bouche et de la gorge chez les patients adultes séropositifs au VIH ou d'autres patients dont le système immunitaire est affaibli.

Ces renseignements pour le consommateur portent uniquement sur SPORANOX® sous forme de solution orale. Vous recevrez la solution orale dans un flacon en verre contenant 150 ml de solution (à 10 mg d'itraconazole par millilitre) et accompagné d'un godet doseur.

**Les effets de ce médicament :**

SPORANOX® passe dans la circulation du sang et s'achemine vers la région de l'infection.

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

- si vous avez une insuffisance cardiaque congestive, SPORANOX® pourrait l'aggraver. Si votre médecin décide de vous prescrire SPORANOX®, assurez-vous d'obtenir de l'assistance médicale immédiate si vous présentez des signes d'insuffisance cardiaque (voir **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**)
- si vous prenez certains médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à l'itraconazole ou à l'un des ingrédients contenus dans la solution orale SPORANOX® (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**).

**L'ingrédient médicinal est :**

L'ingrédient médicinal de la solution orale SPORANOX® est l'itraconazole. Un godet doseur plein contient 10 millilitres de solution, ce qui correspond à 100 milligrammes d'itraconazole.

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

La solution orale SPORANOX® contient également de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine, du sorbitol, du propylène glycol, de l'acide chlorhydrique, des arômes de cerise 1 et 2, de l'arôme de caramel, du saccharinate de sodium, de l'hydroxyde de sodium et de l'eau.

**Les formes posologiques sont :**

Solution orale à 10 mg/ml

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

- Toxicité hépatique (voir **EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE**)
- Problèmes cardiaques (voir **EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE**)
- Interactions médicamenteuses (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)

Le traitement par SPORANOX® ne convient pas à toutes les personnes. Votre médecin décidera si SPORANOX® est le traitement approprié pour vous. Certains patients ne doivent pas prendre la solution orale SPORANOX® parce qu'ils pourraient présenter certains problèmes de santé ou être en train de prendre des médicaments pouvant entraîner des problèmes médicaux graves ou mettre leur vie en danger.

Informez votre médecin de toute autre condition médicale que vous avez eue, en particulier les conditions touchant le cœur, les poumons, le foie ou les reins.

- Si vous êtes atteint d'un trouble hépatique, il pourrait être nécessaire d'ajuster votre dose de la solution orale SPORANOX®;
- Si vous êtes atteint d'un trouble rénal, il pourrait être nécessaire d'ajuster votre dose de la solution orale SPORANOX®.

Indiquez également à votre médecin et à votre pharmacien le nom de tous les médicaments de prescription ou en vente libre que vous prenez, y compris les compléments alimentaires et les remèdes

à base de plantes médicinales.

Informez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SPORANOX<sup>®</sup> si :

- vous avez un taux élevé ou une anomalie au niveau des enzymes hépatiques, si vous présentez une maladie évolutive du foie ou si vous avez subi une atteinte hépatique toxique avec la prise d'autres médicaments;
- vous avez ou avez eu une maladie cardiaque, y compris une insuffisance cardiaque congestive;
- vous avez une fibrose kystique;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à l'itraconazole ou à l'un des ingrédients contenus dans la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>.

La solution orale SPORANOX<sup>®</sup> peut parfois causer des étourdissements, une vision trouble/double ou une perte auditive. Si vous présentez ces symptômes, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines.

Les données scientifiques sur l'emploi de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> chez les enfants étant limitées, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée chez les enfants.

### **Grossesse**

Ne prenez pas la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> si vous êtes enceinte (sauf si votre médecin en est informé et qu'il décide que vous avez besoin de SPORANOX<sup>®</sup>) ou si vous pensez devenir enceinte dans les deux mois suivant la fin du traitement.

Si vous pouvez devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par SPORANOX<sup>®</sup> et pendant les deux mois suivant la fin du traitement. Renseignez-vous auprès de votre médecin des méthodes efficaces de contraception.

### **Allaitement**

Ne prenez pas la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> si vous allaitez, ou bien interrompez l'allaitement si vous prenez SPORANOX<sup>®</sup>. SPORANOX<sup>®</sup> passe dans le lait maternel humain.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Une grande variété de médicaments sont susceptibles d'interagir avec la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>.

*Ne prenez jamais la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> si vous prenez l'un des médicaments suivants :*

- terféndine<sup>‡</sup>, astémizole<sup>‡</sup>, mizolastine<sup>‡</sup> pour les allergies;

- bépridil<sup>‡</sup>, fêlodypine, nisoldipine, lercanidipine<sup>‡</sup>, ivabradine<sup>‡</sup>, ranolazine, éplérénone pour traiter l'angine de poitrine (douleur en étai dans la poitrine) ou l'hypertension artérielle;
- ticagrêlor pour ralentir la formation de caillots sanguins;
- cisapride<sup>‡</sup> pour traiter certains troubles digestifs;
- élétriptan pour traiter la migraine;
- lovastatine et simvastatine qui abaissent le cholestérol;
- triazolam et midazolam (oral)<sup>‡</sup>, des somnifères;
- disopyramide, dronédarone, quinidine, dofêtilide<sup>‡</sup> pour traiter les battements cardiaques irrêguliers;
- halofantrine<sup>‡</sup> pour traiter le paludisme;
- irinotêcan, un médicament contre le cancer;
- lurasidone, pimozide, sertindole<sup>‡</sup> pour traiter les troubles psychotiques;
- lévacêtylmêthadol (lêvomêthadyl)<sup>‡</sup>, mêthadone utilisée pour soulager la douleur intense ou pour prendre en charge la toxicomanie;
- dihydroergotamine ou ergotamine (appelées alcaloïdes de l'ergot) pour le traitement de la migraine;
- ergomêtrine (ergonovine) ou mêthylergomêtrine (mêthylergonovine)<sup>‡</sup> (appelées alcaloïdes de l'ergot) pour contrôler les saignements et maintenir les contractions utêrines après l'accouchement;
- dompêridone pour traiter la nausêe et les vomissements.

<sup>‡</sup> Non commercialisés au Canada.

*Si vous avez une maladie des reins ou du foie, ne prenez jamais la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> si vous prenez l'un des médicaments suivants :*

- colchicine pour traiter la goutte;
- fêсотêrodine ou solifênacine pour traiter la vessie hyperactive;
- têlithromycine<sup>‡</sup>, un antibiotique.

<sup>‡</sup> Non commercialisée au Canada.

Attendre au moins 2 semaines après avoir arrêté la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> avant de prendre ces médicaments.

*Mêdicaments qui peuvent réduire l'activité de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> et qui ne sont pas recommandés, à moins que votre médecin juge qu'ils sont nécessaires :*

- carbamazêpine, phénytoïne et phênobarbital pour traiter l'épilepsie;
- rifampicine, rifabutine, isoniazide pour traiter la tuberculose;
- êfavirenz, nêvirapine pour traiter le VIH/SIDA.

Vous devez donc toujours informer votre médecin si vous prenez l'un ou l'autre de ces produits afin qu'il puisse prendre les mesures appropriées.

Attendre au moins 2 semaines après avoir arrêté ces médicaments avant de prendre la solution orale SPORANOX®.

*Médicaments non recommandés, à moins que votre médecin juge qu'ils sont nécessaires :*

- axitinib, dabrafénib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib, trabectédine pour le traitement du cancer;
- aliskirène pour traiter l'hypertension;
- sildénafil, lorsqu'il est utilisé pour traiter l'hypertension pulmonaire (hausse de la tension artérielle dans les vaisseaux sanguins des poumons);
- rifabutine pour traiter la tuberculose;
- carbamazépine pour traiter l'épilepsie;
- colchicine pour traiter la goutte;
- conivaptan, tolvaptan pour traiter un faible taux de sodium dans le sang;
- darifénacine pour traiter l'incontinence urinaire;
- évérolimus, administré après une greffe d'organe;
- fentanyl, un médicament puissant pour soulager la douleur;
- apixaban, rivaroxaban pour ralentir la formation de caillots sanguins;
- salmétérol pour faciliter la respiration;
- siméprévir pour traiter l'hépatite C;
- tamsulosine pour traiter l'incontinence urinaire masculine;
- vardénafil pour traiter la dysfonction érectile.

Attendre au moins 2 semaines après avoir arrêté ces médicaments avant de prendre la solution orale SPORANOX®.

*Médicaments pouvant nécessiter un changement de dose (de la solution orale SPORANOX® ou des autres médicaments) :*

- ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine, télichromycine<sup>‡</sup>, antibiotiques;
- bosentan, digoxine, nadolol, riociguat et certains inhibiteurs des canaux calciques, y compris le vérapamil qui agit sur le cœur ou les vaisseaux sanguins;
- coumarines, cilostazol, dabigatran, qui ralentissent la formation de caillots sanguins;
- méthylprednisolone, budésonide, cyclésonide, fluticasone ou dexaméthasone (médicaments administrés par la bouche, injection ou inhalation pour traiter des affections comme les inflammations, l'asthme et les allergies);
- cyclosporine, tacrolimus, temsirolimus ou rapamycine (aussi appelée sirolimus), habituellement administrés après une greffe d'organe;

- maraviroc et inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, darunavir potentialisé par le ritonavir, fosamprénavir potentialisé par le ritonavir, saquinavir pour le traitement du VIH/SIDA;
- télaprévir pour le traitement du virus de l'hépatite C;
- bortézomib, busulfan, docétaxel, erlotinib, géfitinib, imatinib, ixabépilone, lapatinib, ponatinib, trimétrexate, alcaloïdes de la pervenche pour le traitement du cancer;
- buspirone, pérospirone, rameltéon, midazolam IV, alprazolam, brotizolam; pour l'anxiété ou pour vous aider à dormir (tranquillisant);
- alfentanil, buprénorphine, oxycodone, sufentanil; médicaments puissants pour soulager la douleur;
- répaglinide, saxagliptine pour traiter le diabète;
- aripiprazole, halopéridol, quétiapine, rispéridone pour traiter la psychose;
- aprépitant pour traiter les nausées et vomissements;
- fésotérodine, imidafénacine, oxybutynine, solifénacine, toltérodine pour contrôler la vessie irritée;
- sildénafil, tadalafil pour traiter la dysfonction érectile;
- praziquantel pour traiter les infestations de douves et de vers solitaires;
- bilastine<sup>‡</sup>, ébastine pour les allergies;
- réboxétine pour traiter la dépression;
- atorvastatine pour abaisser le cholestérol;
- méloxicam pour traiter l'inflammation et la douleur dans les articulations;
- cinacalcet pour traiter une parathyroïde hyperactive;
- mozavaptan pour traiter un faible taux de sodium dans le sang;
- alitrétinoïne (formulation orale) pour traiter l'eczéma;
- télichromycine<sup>‡</sup> pour traiter la pneumonie.

<sup>‡</sup> Non commercialisé(e) au Canada

Informez toujours votre médecin, votre infirmière et votre pharmacien des autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sous prescription ou en vente libre ainsi que les remèdes à base de plantes et les produits de santé naturels.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous devez toujours prendre la solution orale SPORANOX® sans nourriture. Vous ne devez ni manger ni boire pendant une heure après avoir pris la solution orale SPORANOX®.

N'utilisez pas la solution orale SPORANOX® pour traiter une affection pour laquelle elle n'a pas été



prescrite. Ne donnez la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> à personne d'autre, même à quelqu'un qui présente les mêmes symptômes que vous. Ce produit pourrait lui nuire.

Ne prenez pas de capsules SPORANOX<sup>®</sup> à la place de la solution orale sans en avoir discuté avec votre médecin.

### **Dose habituelle :**

Votre médecin décidera quelle est la bonne dose pour vous. Selon le type d'infection que vous avez, vous prendrez la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> une ou deux fois par jour pendant la durée déterminée par votre médecin.

Servez-vous du godet doseur inclus dans l'emballage de SPORANOX<sup>®</sup> pour mesurer avec précision la quantité de solution requise. La solution orale SPORANOX<sup>®</sup> doit être versée dans la partie graduée du godet indiquant les différentes doses (2,5 ml, 5 ml et 10 ml). Des flèches sur la paroi du godet indiquent dans quelle partie il faut verser la solution. Vous devrez faire tourner la solution dans votre bouche pendant environ 20 secondes avant de l'avaler et éviter de vous rincer la bouche.

### **Surdose :**

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé (p. ex. un médecin), l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si vous avez oublié ou omis de prendre des doses de solution orale SPORANOX<sup>®</sup>, demandez à votre médecin ce que vous devriez faire des doses omises. Ne prenez pas de dose double.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Parmi les effets secondaires les plus fréquents qui mènent à l'abandon temporaire ou définitif du traitement, on compte des éruptions cutanées, des résultats élevés des taux de triglycérides (graisses dans le sang), des résultats élevés aux examens du foie et des problèmes d'ordre gastro-intestinal (tels nausées, ballonnements et diarrhée).

Les autres effets secondaires pouvant survenir avec le traitement par SPORANOX<sup>®</sup> comprennent les suivants : dérangements d'estomac, vomissements, douleurs abdominales, constipation ou excès de gaz dans l'estomac, toux, liquide dans les poumons, voix altérée, inflammation des sinus, inflammation du nez,

infection des voies respiratoires supérieures, maux de tête, étourdissements, troubles menstruels, dysfonction érectile, confusion, tremblements, somnolence, fatigue, frissons, faiblesse ou douleur musculaire, douleur articulaire, douleur, douleur thoracique, enflure, enflure généralisée, goût désagréable, perte de cheveux, inflammation du pancréas, fièvre ou transpiration excessive.

Signalez tout effet secondaire à votre médecin ou à votre pharmacien.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
Symptômes / effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et contactez votre médecin ou pharmacien immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<i>Tous les effets secondaires suivants sont peu fréquents :</i>			
<b>Troubles du cœur</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apparition d'un essoufflement</li> <li>• Gonflement inhabituel des pieds, chevilles ou jambes</li> <li>• Prise de poids subite</li> <li>• Fatigue inhabituelle</li> <li>• Crachats de glaires blanches ou rosées</li> <li>• Augmentation inhabituelle de la fréquence cardiaque</li> <li>• Réveil inhabituel la nuit</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> </ul>	
<b>Troubles du foie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue inhabituelle</li> <li>• Perte de l'appétit</li> <li>• Nausées</li> <li>• Douleurs abdominales</li> <li>• Vomissements</li> <li>• Peau ou yeux jaunes</li> <li>• Urine foncée</li> <li>• Selles claires</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> </ul>
<b>Troubles nerveux</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fourmillements</li> <li>• Engourdissement</li> <li>• Diminution du sens du toucher</li> <li>• Faiblesse des membres</li> <li>• Douleur</li> <li>• Picotement</li> <li>• Sensation de piqûre ou de brûlure</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> </ul>
<b>Hypersensibilité</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Éruption cutanée</li> <li>• Démangeaisons</li> <li>• Urticaire</li> <li>• Difficulté à respirer, essoufflement</li> <li>• Gonflement du visage</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> <li>✓</li> </ul>
<b>Trouble cutané grave</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Éruption cutanée</li> </ul>			

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes / effets  <i>Tous les effets secondaires suivants sont peu fréquents :</i>	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et contactez votre médecin ou pharmacien immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
étendue accompagnée de peau qui pèle et d'ampoules dans la bouche, les yeux et les parties génitales, ou			✓
• Éruption cutanée avec petites pustules ou ampoules			✓
<b>Autres</b>			
• Vision trouble ou double		✓	
• Tintements d'oreilles		✓	
• Hypersensibilité aux rayons de soleil			✓
• Perte du contrôle de l'urine ou mictions plus fréquentes que d'habitude		✓	
• Symptômes de perte auditive <sup>a</sup>			✓

<sup>a</sup> On a signalé des cas de perte auditive temporaire ou permanente chez des patients prenant SPORANOX<sup>®</sup>.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez tous les médicaments, y compris la solution orale SPORANOX<sup>®</sup>, hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez la solution orale SPORANOX<sup>®</sup> à température ambiante (15 à 25 °C). Étant donné que ce médicament ne peut être conservé que pendant un certain temps, il faut jeter toute quantité de solution orale SPORANOX<sup>®</sup> non utilisée trois mois après l'ouverture du flacon.

### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste à :
    - Programme Canada Vigilance
    - Santé Canada
    - Indice postal 0701E
    - Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>®</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

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

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.janssen.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc. au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Ce dépliant a été préparé par Janssen Inc.  
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : 20 mars 2015