

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPORANOX 100 mg, gélules

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

SPORANOX contient 100 mg d'itraconazole sous forme de pellets par gélule.

Excipients à effet notoire: : chaque gélule contient 192 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Les gélules sont de couleur rose et bleue et contiennent 100 mg d'itraconazole sous forme de pellets.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

SPORANOX est indiqué pour le traitement des infections mycosiques suivantes : candidose vulvo-vaginale, pityriasis versicolor, dermatomycoses, kératite mycosique, candidose orale et onychomycose.

Aspergillose et candidose systémiques, cryptococcose (y compris *Cryptococcus meningitis*), histoplasmosse, sporotrichose, paracoccidioïdomycose, blastomycose et pénicilliose.

Traitement d'entretien chez les patients atteints du sida, pour prévenir les récurrences mycosiques.

Prophylaxie des mycoses chez les patients immunodéficients présentant une neutropénie.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

*Adultes* :

- Candidose vulvo-vaginale: 2 gélules (200 mg) le matin et 2 gélules (200 mg) le soir pendant 1 jour.
- Pityriasis versicolor: 2 gélules (200 mg) une fois par jour, pendant 7 jours.
- Tinea corporis, tinea cruris: 2 gélules (200 mg) une fois par jour, pendant 7 jours.
- Tinea pedis, tinea manus: 2 gélules (200 mg) deux fois par jour, pendant 7 jours.
- Candidose orale: 1 gélule (100 mg) une fois par jour, pendant 15 jours.
- Kératite mycosique: 2 gélules (200 mg) une fois par jour, pendant 21 jours.

Des traitements d'une durée excédant un mois sont à déconseiller car on dispose encore de trop peu de données à ce sujet. Il est essentiel que SPORANOX soit pris immédiatement après le repas si l'on veut garantir une résorption maximale.

- Onychomycose: se traite par un schéma thérapeutique intermittent (*Pulse therapy*).

Un cycle (ou « pulse ») comporte la prise de 2 gélules, 2 fois par jour pendant 1 semaine, et est toujours suivi d'un intervalle de 3 semaines sans médicament.

Deux cycles sont indiqués dans les infections mycosiques des ongles des doigts; trois cycles dans les infections des ongles des orteils.

La réponse clinique devient visible lorsque, après l'arrêt du traitement, l'ongle repousse.

TABLEAU DES CYCLES

Site de l'infection	Semaines								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ongles des orteils avec ou sans atteinte des ongles des doigts	<b>Cycle 1</b>	Semaine sans SPORANOX			<b>Cycle 2</b>	Semaine sans SPORANOX			<b>Cycle 3</b>
Seulement les ongles des doigts	<b>Cycle 1</b>	Semaine sans SPORANOX			<b>Cycle 2</b>				

L'élimination de SPORANOX à partir de la peau et des ongles est plus lente qu'à partir du plasma. La réponse clinique et mycologique optimale est obtenue 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement dans les infections cutanées, et 6 à 9 mois après le traitement des infections de l'ongle.

- **Mycoses systémiques :**

Indication	Posologie	Durée moyenne du traitement	Remarques :
<b>aspergillose</b>	200 mg 1 x par jour	2 - 5 mois	Augmenter la dose jusqu'à 200 mg, 2 x par jour en cas d'infection invasive ou étendue.
<b>candidose</b>	100 à 200 mg 1 x par jour	3 semaines - 7 mois	Augmenter la dose jusqu'à 200 mg, 2 x par jour en cas d'infection invasive ou étendue.
<b>cryptococcose (sauf méningite à cryptocoques)</b>	200 mg 1 x par jour	2 mois - 1 an	

<b>méningite à cryptocoques</b>	200 mg 2 x par jour	2 mois - 1 an	
<b>histoplasmose</b>	200 mg 1 à 2 x par jour	8 mois	
<b>sporotrichose</b>	100 mg 1 x par jour	3 mois	
<b>Paracoccidioïdomycose</b>	100 mg 1 x par jour	6 mois	
<b>chromomycose</b>	100 à 200 mg 1 x par jour	6 mois	
<b>blastomycose</b>	100 mg, 1 x par jour 200 mg, 2 x par jour	6 mois	
<b>infections par <i>Penicillium marneffii</i></b>	200 mg 2 x par jour		
<b>Traitement d'entretien chez les malades du sida</b>	200 mg 1 x par jour		Une absorption diminuée en cas de sida et chez les patients neutropéniques peut entraîner une baisse des taux d'itraconazole et une diminution de l'activité. En pareils cas, une surveillance des taux sanguins est nécessaire. Au besoin, la dose peut être augmentée jusqu'à 200 mg, 2 x par jour.
<b>Prophylaxie en cas de neutropénie</b>	200 mg 1 x par jour		

*Population pédiatrique*

Les données cliniques chez les enfants sont limitées. C'est pourquoi il est conseillé de n'administrer l'itraconazole à ce groupe de patients que si l'avantage éventuel l'emporte sur le risque potentiel.

#### *Patients atteints d'insuffisance hépatique*

On ne dispose que de peu de données concernant la prise d'itraconazole chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Pour ce groupe de patients, le médicament doit donc être administré avec les précautions nécessaires (voir rubrique 5.2).

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale*

On ne dispose que de peu de données concernant la prise d'itraconazole par voie orale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Pour ce groupe de patients, le médicament doit donc être administré avec les précautions nécessaires.

#### Mode d'administration

Sporanox gélules doit être pris par voie orale directement après un repas complet. Les gélules doivent être avalées en entier.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- SPORANOX gélules ne doit pas être utilisé chez les patients montrant des signes de dysfonctionnement ventriculaire comme l'insuffisance cardiaque congestive ou chez ceux ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, sauf pour le traitement d'infections mettant la vie en danger ou d'autres infections graves (voir rubrique 4.4).
- SPORANOX ne peut être administré aux femmes enceintes que si la vie de la patiente est en danger, et à condition que les avantages éventuels l'emportent sur les conséquences nocives potentielles pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer qui utilisent SPORANOX doivent prendre des mesures contraceptives adéquates jusqu'à la période de menstruation qui suit l'arrêt du traitement par SPORANOX.
- La co-administration d'un certain nombre de substrats du CYP3A4 est contre-indiquée avec SPORANOX gélules (voir rubriques 4.4 et 4.5). Ces substrats comprennent notamment :

<b>Analgésiques; Anesthésiques</b>		
Alcaloïdes de l'ergot (par exemple dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergométrine)		
<b>Antibactériens à usage systémique ; antimycobactériens ; antimycotiques à usage systémique</b>		
Isavuconazole		
<b>Antihelminthiques : antiprotozoaires</b>		
Halofantrine		
<b>Antihistaminiques à usage systémique</b>		

Astémizole	Mizolastine	Terfénadine
<b>Agents antinéoplasiques</b>		
Irinotécan		
<b>Agents antithrombotiques</b>		
Dabigatran	Ticagrélor	
<b>Antiviraux systémiques</b>		
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (avec ou sans dasabuvir)		
<b>Système cardiovasculaire (Agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; antihypertenseurs ; agents bêta-bloquants ; inhibiteurs des canaux calciques ; thérapie cardiaque ; diurétiques)</b>		
Aliskiren	Dronédarone	Nisoldipine
Bépridil	Éplérénone	Quinidine
Disopyramide	Ivabradine	Ranolazine
Dofétilide	Lercanidipine	Sildénafil (hypertension pulmonaire)
<b>Médicaments gastrointestinaux, y compris antidiarrhéiques, les agents anti- inflammatoires/anti-infectieux intestinaux; antiémétiques et anti-nauséux ; médicaments pour traiter la constipation ; médicaments pour traiter les troubles gastro- intestinaux fonctionnels</b>		
Cisapride	Dompéridone	Naloxéol
<b>Agents modifiant les lipides</b>		
Lovastatine	Lomitapide	Simvastatine
<b>Psychoanaleptiques : psycholeptiques (tels que les antipsychotiques, les anxiolytiques, et les hypnotiques)</b>		
Lurasidone	Pimozide	Sertindole
Midazolam (oral)	Quétiapine	Triazolam
<b>Médicaments urologiques</b>		
Avanafil	Darifénacine	Solifénacine (chez les patients atteints un insuffisance rénale sévère ou un insuffisance hépatique modérée ou sévère)
Dapoxétine	Fésotérodine (chez les patients atteints un insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère)	Vardénafil (chez les patients de plus de 75 ans)
<b>Médicaments divers et autres substances</b>		

Colchicine (chez les patients atteints un insuffisance rénale ou hépatique)	Éliglustat (chez les patients qui sont les métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6; les métaboliseurs intermédiaires (MI) du CYP2D6 ou les métaboliseurs rapides (MR) prenant un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6)	
---	--	--

- Lorsque les substrats du CYP3A4 sont co-administrés avec les gélules SPORANOX, ces substrats peuvent présenter des concentrations plasmatiques accrues, lesquelles pourraient provoquer un allongement de l'intervalle QT et, dans des cas rares, donner lieu à des torsades de pointes.

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

##### Hypersensibilité croisée

On ne dispose d'aucune donnée concernant la sensibilité croisée entre l'itraconazole et d'autres antimycosiques ayant une structure azolée. SPORANOX doit être prescrit avec toutes les précautions nécessaires aux patients qui présentent une hypersensibilité à d'autres azoles.

##### Effets sur le cœur

Dans une étude effectuée chez des volontaires sains recevant SPORANOX IV, une diminution asymptomatique transitoire de la fraction d'éjection ventriculaire gauche a été observée, un effet qui a disparu avant la perfusion suivante. La pertinence clinique de ces observations pour la forme orale n'est pas connue.

L'itraconazole s'est révélé avoir un effet inotrope négatif et a été associé à des cas d'insuffisance cardiaque congestive. Selon des rapports spontanés, une insuffisance cardiaque s'est manifestée plus souvent à une posologie de 400 mg d'itraconazole par jour qu'à une posologie plus basse, ce qui laisse supposer que le risque d'insuffisance cardiaque pourrait augmenter avec l'augmentation de la dose journalière d'itraconazole.

SPORANOX ne peut pas être utilisé chez des patients atteints – ou ayant des antécédents – d'insuffisance cardiaque congestive, à moins que le bénéfice ne l'emporte nettement sur les risques. Cette évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque doit tenir compte de facteurs tels que la gravité de l'indication, la dose et la durée du traitement et les facteurs de risque individuels pour l'insuffisance cardiaque congestive. Ces patients doivent être informés des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, ils doivent être traités avec prudence et il convient de surveiller chez eux l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement ; si ces signes et symptômes apparaissent au cours du traitement par SPORANOX, celui-ci doit être arrêté.

Les bloqueurs des canaux calciques peuvent avoir des effets inotropes négatifs, qui s'ajoutent à ceux de l'itraconazole. En outre, l'itraconazole peut ralentir la dégradation de ces inhibiteurs calciques. La prudence est donc de mise lors de l'administration simultanée d'itraconazole et de bloqueurs des canaux calciques à cause du risque accru d'insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.5).

### Effets sur le foie

Des cas très rares d'hépatotoxicité grave, y compris certains cas fatals d'insuffisance hépatique aiguë, se sont produits en cas de prise de SPORANOX. La plupart des cas d'hépatotoxicité grave concernaient des patients qui présentaient une maladie hépatique préexistante, qui étaient traités pour des indications systémiques, souffraient d'autres pathologies graves et/ou prenaient d'autres médicaments hépatotoxiques. Certains de ces cas ont concerné des patients sans pathologie hépatique préexistante. Certains de ces cas ont été observés au cours du premier mois, voire la première semaine de traitement. Un monitoring de la fonction hépatique sera envisagé chez les patients traités par SPORANOX. On avisera les patients de signaler immédiatement à leur médecin les signes et symptômes évoquant une hépatite, tels qu'anorexie, nausées, vomissements, fatigue, douleur abdominale ou urines foncées. Chez ces patients, le traitement doit être immédiatement arrêté et des tests de la fonction hépatique doivent être effectués. Chez les patients présentant déjà des taux sériques augmentés d'enzymes hépatiques, une maladie hépatique active ou des antécédents de toxicité hépatique avec d'autres médicaments, le traitement ne peut pas être instauré, à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur le risque éventuel de lésion hépatique. Dans ce cas, une surveillance suivie des enzymes hépatiques est requise.

Chez les patients qui reçoivent un traitement continu pendant plus de 1 mois, il est conseillé de contrôler les enzymes hépatiques. Cela doit se faire immédiatement si les patients manifestent au cours du traitement des symptômes tels qu'anorexie, nausées, vomissements, fatigue, douleurs abdominales ou des urines foncées.

Si les valeurs sont anormales, le traitement doit être arrêté.

### Diminution du degré d'acidité gastrique

Étant donné que l'absorption de l'itraconazole provenant de SPORANOX gélules diminue en cas de faible degré d'acidité gastrique, des médicaments neutralisant l'acidité (par ex. l'hydroxyde d'aluminium) ne peuvent être administrés au plus tôt que 2 heures après la prise de SPORANOX. Chez les patients présentant une achlorhydrie, comme chez certains patients atteints du sida, chez les patients traités par des inhibiteurs de la sécrétion acide (notamment les antagonistes H<sub>2</sub>, les inhibiteurs de la pompe à protons) et chez les patients atteints d'anémie pernicieuse, il est recommandé d'administrer SPORANOX avec une boisson à base de cola.

### Population pédiatrique:

Comme les données concernant l'usage de SPORANOX chez les enfants sont limitées, SPORANOX ne peut pas être utilisé chez ces patients, à moins que l'avantage escompté ne l'emporte sur le risque éventuel.

### Utilisation chez les personnes âgées :

Il n'existe que peu de données cliniques sur l'utilisation de SPORANOX gélules chez les patients âgés. SPORANOX gélules ne doit pas être utilisé chez les patients âgés à moins que le bénéfice potentiel ne l'emporte sur les risques éventuels.

### Insuffisance hépatique

On ne dispose que de peu de données concernant la prise d'itraconazole chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Chez ces patients, SPORANOX doit être administré avec

prudence (voir rubrique 5.2). Il est conseillé d'adapter éventuellement la dose en fonction des concentrations plasmatiques.

#### Insuffisance rénale

On ne dispose que de peu de données concernant la prise de SPORANOX chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Chez ces patients, SPORANOX doit donc être administré avec prudence. SPORANOX n'est pas dialysable. La biodisponibilité orale de l'itraconazole peut être diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Un ajustement de la dose peut être envisagé.

#### Perte auditive

Une perte auditive passagère ou permanente a été rapportée chez des patients traités par l'itraconazole. Un grand nombre de ces patients avaient reçu un traitement concomitant à la quinidine, dont l'association avec l'itraconazole est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). La perte auditive disparaît en général à l'arrêt du traitement, mais peut toutefois persister chez certains patients.

#### Patients immunocompromis

Chez certains patients immunocompromis (par ex. patients neutropéniques, malades du sida ou patients transplantés), la biodisponibilité orale des gélules de SPORANOX peut être diminuée.

#### Patients atteints de mycoses systémiques mettant leur vie en danger immédiat

En raison de leurs propriétés pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2), les gélules SPORANOX ne sont pas indiquées pour le traitement de patients atteints de mycoses systémiques représentant un danger immédiat pour la vie du patient.

#### Patients sidéens

Chez les patients sidéens ayant reçu un traitement pour une mycose systémique telle qu'une sporotrichose, une blastomycose, une histoplasmosse ou une cryptococcose (méningée ou non méningée) et qui présentent un risque de rechute, le médecin traitant doit évaluer la nécessité d'un traitement d'entretien.

#### Neuropathie

En cas d'apparition d'une neuropathie imputable à SPORANOX, le traitement doit être arrêté.

#### Troubles du métabolisme des glucides

Les gélules de SPORANOX contiennent du saccharose : les patients atteints d'affections héréditaires rares telles qu'une intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose ou et un déficit en sucrase-isomaltase ne peuvent pas utiliser ce médicament.

#### Résistance croisée

Si l'on suspecte, en cas de candidose systémique, la présence de souches de Candida résistantes au fluconazole, on ne peut supposer que ces souches seront sensibles à l'itraconazole. En conséquence, il convient de tester la sensibilité avant d'instaurer le traitement par l'itraconazole.

#### Interactions potentielles

La co-administration de médicaments spécifiques avec l'itraconazole peut entraîner des changements dans l'efficacité ou l'innocuité de l'itraconazole et/ou du médicament co-administré. Par exemple, l'utilisation de l'itraconazole avec des agents inducteurs du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques d'itraconazole sous-thérapeutiques et donc à l'échec du traitement. En outre, l'utilisation de l'itraconazole avec certains substrats du CYP3A4 peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de ces médicaments et à des effets indésirables graves et/ou présentant une menace potentielle pour la vie, comme un allongement du QT et des tachyarythmies ventriculaires, y compris des cas de torsades de pointes, une arythmie potentiellement fatale. Le prescripteur doit se référer aux informations relatives au médicament co-administré pour plus d'information sur les effets indésirables graves ou menaçant la vie qui pourraient survenir en cas de concentrations plasmatiques accrues de ce médicament. Pour des recommandations concernant la co-administration de médicaments contre-indiqués, déconseillés ou pour lesquels on recommande la prudence en association avec l'itraconazole, voir les rubriques 4.3 et 4.5.

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

L'itraconazole est principalement métabolisé par le CYP3A4. D'autres substances qui partagent cette voie métabolique ou modifient l'activité du CYP3A4 peuvent influencer la pharmacocinétique de l'itraconazole. L'itraconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et, un inhibiteur de la P-glycoprotéine et un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP - *Breast Cancer Resistance Protein*).

L'itraconazole peut modifier la pharmacocinétique d'autres substances qui partagent cette voie métabolique ou ces voies de transport de protéines.

Des exemples de médicaments pouvant avoir un impact sur la concentration plasmatique d'itraconazole sont présentés par classe de médicaments dans le tableau 1 ci-dessous. Des exemples de médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être affectées par l'itraconazole sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous. En raison du nombre d'interactions, les changements potentiels relatifs à la sécurité ou à l'efficacité des médicaments en interaction ne sont pas inclus. Veuillez vous référer aux informations de prescription du médicament en interaction pour plus d'informations.

Les interactions décrites dans ces tableaux sont classées selon les catégories « contre-indiqué », « non recommandé » ou « à utiliser avec prudence avec l'itraconazole » en tenant compte de l'ampleur de l'augmentation de la concentration et du profil de sécurité du médicament en interaction (voir également les rubriques 4.3 et 4.4 pour plus d'informations). L'interaction potentielle des médicaments énumérés a été évaluée sur la base d'études pharmacocinétiques humaines avec l'itraconazole, et/ou d'études pharmacocinétiques humaines avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple le kétoconazole) et/ou des données *in vitro* :

- « Contre-indiqué » : le médicament ne doit en aucun cas être co-administré avec l'itraconazole, et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement par itraconazole.
- « Non recommandé » : l'utilisation du médicament doit être évitée pendant le traitement par itraconazole et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement par itraconazole, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiellement accrus d'effets secondaires. Si la co-administration ne peut être évitée, une surveillance clinique des signes ou symptômes d'effets accrus ou prolongés ou des effets indésirables du médicament administré en concomitance est recommandée, et sa

posologie doit être réduite ou interrompue si nécessaire. Le cas échéant, il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques du médicament co-administré.

- « À utiliser avec prudence » : une surveillance attentive est recommandée lorsque le médicament est co-administré avec l'itraconazole. Lors de la co-administration, il est recommandé de surveiller étroitement les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'effets accrus ou prolongés ou d'effets indésirables du médicament en interaction, et sa posologie doit être réduite si nécessaire. Le cas échéant, il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques du médicament co-administré.

Les interactions répertoriées dans ces tableaux ont été caractérisées dans des études réalisées avec les doses recommandées d'itraconazole. Cependant, l'importance de l'interaction peut dépendre de la dose d'itraconazole administrée. Une interaction plus importante peut se produire à une dose plus élevée ou avec un intervalle de dosage plus court. L'extrapolation des résultats avec d'autres schémas posologiques ou différents médicaments doit être effectuée avec prudence.

Une fois le traitement est interrompu, les concentrations plasmatiques d'itraconazole diminuent jusqu'à une concentration presque indétectable en 7 à 14 jours, selon la dose et la durée du traitement. Chez les patients atteints de cirrhose hépatique ou chez les sujets recevant des inhibiteurs du CYP3A4, la diminution des concentrations plasmatiques peut être encore plus progressive. Ceci est particulièrement important lors de l'instauration d'un traitement avec des médicaments dont le métabolisme est affecté par l'itraconazole (voir rubrique 5.2).

Tableau 1 : Exemples de médicaments pouvant avoir un impact sur la concentration plasmatique d'itraconazole, présentés par classe de médicaments

<b>Médicaments (par voie orale [PO] et à dose unique, sauf indication contraire) dans la classe</b>	<b>Effet prévu/potentiel sur les taux d'itraconazole</b> (↑ = augmentation ; ↔ = pas de modification ; ↓ = diminution)	<b>Commentaire clinique</b> (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les rubriques 4.3 et 4.4)
<b>Antibactériens à usage systémique ; antimycobactériens</b>		
Isoniazide	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'isoniazide est susceptible de diminuer les concentrations d'itraconazole	Non recommandé
Rifampicine PO 600 mg une fois par jour (1x/j)	Itraconazole ASC ↓	Non recommandé
Rifabutine PO 300 mg 1x/j	Itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 71 %, ASC ↓ 74 %	Non recommandé
Ciprofloxacine PO 500 mg 2x/j	Itraconazole C <sub>max</sub> ↑ 53 %, ASC ↑ 82 %	À utiliser avec prudence
Érythromycine 1 g	Itraconazole C <sub>max</sub> ↑ 44 %, ASC ↑ 36 %	À utiliser avec prudence
Clarithromycine PO 500 mg 2x/j	Itraconazole C <sub>max</sub> ↑ 90 %,	À utiliser avec

Médicaments (par voie orale [PO] et à dose unique, sauf indication contraire) dans la classe	Effet prévu/potentiel sur les taux d'itraconazole (↑ = augmentation ; ↔ = pas de modification ; ↓ = diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les rubriques 4.3 et 4.4)
	ASC ↑ 92 %	prudence
<b>Antiépileptiques</b>		
Carbamazépine, phénobarbital	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, ces médicaments sont susceptibles de diminuer les concentrations d'itraconazole.	Non recommandé
Phénytoïne PO 300 mg 1x/j	Itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 83 %, ASC ↓ 93 % Hydroxy-itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 84 %, ASC ↓ 95 %	Non recommandé
<b>Agents antinéoplasiques</b>		
Idélalisib	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'idélalisib est susceptible d'augmenter les concentrations d'itraconazole.	À utiliser avec prudence
<b>Antiviraux à usage systémique</b>		
Ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir (avec ou sans dasabuvir)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, ces médicaments devraient augmenter les concentrations d'itraconazole.	Contre-indiqué
Éfavirenz 600 mg	Itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 37 %, ASC ↓ 39 % ; Hydroxy-itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 35 %, ASC ↓ 37 %	Non recommandé
Névirapine PO 200 mg 1x/j	Itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 38 %, ASC ↓ 62 %	Non recommandé
Cobicistat, darunavir (boosté), elvitégravir (boosté par ritonavir), fosamprenavir (boosté par ritonavir), ritonavir, saquinavir (boosté par ritonavir)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, ces médicaments devraient augmenter les concentrations d'itraconazole.	À utiliser avec prudence
Indinavir PO 800 mg 3x/j	Concentration d'itraconazole ↑	À utiliser avec prudence
<b>Inhibiteurs des canaux calciques</b>		
Diltiazem	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, le diltiazem est susceptible d'augmenter la concentration d'itraconazole.	À utiliser avec prudence
<b>Médicaments utilisés dans les troubles des sécrétions acides</b>		

<b>Médicaments (par voie orale [PO] et à dose unique, sauf indication contraire) dans la classe</b>	<b>Effet prévu/potentiel sur les taux d'itraconazole</b> (↑ = augmentation ; ↔ = pas de modification ; ↓ = diminution)	<b>Commentaire clinique</b> (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Antiacides (aluminium, calcium, magnésium ou bicarbonate de sodium), Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> (par ex. cimétidine, ranitidine), Inhibiteurs de la pompe à protons (par ex. lansoprazole, oméprazole, rabéprazole)	Itraconazole C <sub>max</sub> ↓, ASC ↓	À utiliser avec prudence
<b>Système respiratoire : autres produits du système respiratoire</b>		
Lumacaftor/ivacaftor PO 200/250 mg 2x/j	Concentration d'itraconazole ↓	Non recommandé
<b>Divers</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, le millepertuis est susceptible de diminuer la concentration d'itraconazole.	Non recommandé

Tableau 2 Exemples de médicaments dont la concentration plasmatique peut être affectée par l'itraconazole, présentés par classe de médicaments

<b>Médicaments (PO et à dose unique, sauf indication contraire) dans la classe</b>	<b>Effet prévu/potentiel sur les taux de médicament</b> (↑ = augmentation ; ↔ = pas de modification ; ↓ = diminution)	<b>Commentaire clinique</b> (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les rubriques 4.3 et 4.4)
<b>Analgésiques ; anesthésiques</b>		
Alcaloïdes de l'ergot (par ex, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergométrine)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Élétriptan, fentanyl	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Alfentanil, buprénorphine (IV et sublingual), cannabinoïdes, méthadone, sufentanil	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
Oxycodone PO 10 mg,	Oxycodone PO : C <sub>max</sub> ↑ 45 %, ASC ↑ 2,4 fois	À utiliser avec prudence

Oxycodone IV 0,1 mg/kg	Oxycodone IV : ASC ↑ 51 %	À utiliser avec prudence
<b>Antibactériens à usage systémique ; antimycobactériens ; antimycotiques à usage systémique</b>		
Isavuconazole	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'isavuconazole.	Contre-indiqué
Bédaquiline	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de bédaquiline.	Non recommandé
Rifabutine PO 300 mg 1x/j	Concentration de rifabutine ↑ (ampleur de l'augmentation inconnue)	Non recommandé
Clarithromycine PO 500 mg 2x/j	Concentration de clarithromycine ↑	À utiliser avec prudence
Délamanide	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de délamanide.	À utiliser avec prudence
<b>Antiépileptiques</b>		
Carbamazépine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de carbamazépine.	Non recommandé
<b>Agents anti-inflammatoires et antirhumatismaux</b>		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C <sub>max</sub> ↓ 64%, ASC ↓ 37 %	À utiliser avec prudence
<b>Anthelminthiques ; Antiprotozoaires</b>		
Halofantrine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de l'halofantrine.	Contre-indiqué
Artéméter/luméfantrine, praziquantel	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
Quinine 300 mg	Quinine C <sub>max</sub> ↔, ASC ↑ 96 %	À utiliser avec prudence
<b>Antihistaminiques à usage systémique</b>		
Astémizole, mizolastine, terfénadine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement,	Contre-indiqué

	l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	
Ébastine 20 mg	Ébastine $C_{max}$ ↑ 2,5 fois, ASC ↑ 6,2 fois Carébastine $C_{max}$ ↔, ASC ↑ 3,1 fois	Non recommandé
Bilastine, rupatadine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
<b>Agents antinéoplasiques</b>		
Irinotécan	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de l'irinotécan et de son métabolite actif.	Contre-indiqué
Axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, céritinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, docétaxel, évérolimus, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, régorafénib, sunitinib, temsirolimus, trabectedine, trastuzumab emtansine, vinca-alcaloïdes (par ex. vinflunine, vinorelbine)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments, à l'exception du cabazitaxel et du régorafénib. Aucune modification statistiquement significative de l'exposition au cabazitaxel n'a été observée, mais une variabilité élevée des résultats a été observée. L'ASC du régorafénib devrait diminuer (par estimation de la fraction active)	Non recommandé
Cobimétinib 10 mg,	Cobimétinib $C_{max}$ ↑ 3,2 fois, ASC ↑ 6,7 fois	Non recommandé
Olaparib 100 mg	Olaparib $C_{max}$ ↑ 40 %, ASC ↑ 2,7 fois	Non recommandé
Alitrétinoïne (oral), bortézomib, brentuximab védotine, erlotinib, idélalisib, imatinib, nintédanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidéigib	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
Busulfan 1 mg/kg toutes les 6 h	Busulfan $C_{max}$ ↑, ASC ↑	À utiliser avec prudence
Géfitinib 250 mg	Géfitinib 250 mg $C_{max}$ ↑, ASC ↑ 78 %	À utiliser avec prudence
<b>Agents antithrombotiques</b>		
Dabigatran, ticagrélor	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible	Contre-indiqué

	d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	
Apixaban, rivaroxaban, vorapaxar	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Cilostazol, coumarines (par ex. warfarine)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
<b>Antiviraux à usage systémique</b>		
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (avec ou sans dasabuvir)	L'itraconazole peut augmenter les concentrations de paritaprévir.	Contre-indiqué
Elbasvir/grazoprévir, siméprévir, ténofovir alafénamide fumarate (TAF), ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Cobicistat, elvitégravir (boosté par ritonavir), glécaprévir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, saquinavir	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
Indinavir PO 800 mg 3x/j	Indinavir $C_{max}$ ↔, ASC ↑	À utiliser avec prudence
<b>Système cardiovasculaire (Agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; antihypertenseurs : bêtabloquants ; inhibiteurs des canaux calciques ; traitements cardiaques ; diurétiques)</b>		
Bépridil, disopyramide, dofétilide, dronédarone, éplérénone, ivabradine, lercanidipine, nisoldipine, ranolazine, sildénafil (hypertension pulmonaire)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Aliskiren 150 mg,	Aliskiren $C_{max}$ ↑ 5,8 fois, ASC ↑ 6,5 fois	Contre-indiqué
Quinidine 100 mg	Quinidine $C_{max}$ ↑ 59 %, ASC ↑ 2,4 fois	Contre-indiqué
Féلودipine 5 mg	Féلودipine $C_{max}$ ↑ 7,8 fois, ASC ↑ 6,3 fois	Non recommandé
Riociguat, tadalafil (hypertension pulmonaire)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé

Bosentan, diltiazem, guanfacine, autres dihydropyridines (par ex. amlodipine, isradipine, nifédipine, nimodipine), vérapamil	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du bosentan.	À utiliser avec prudence
Digoxine 0,5 mg	Digoxine $C_{max}$ ↑ 34 %, ASC ↑ 68 %	À utiliser avec prudence
Nadolol 30 mg	Nadolol $C_{max}$ ↑ 4,7 fois, ASC ↑ 2,2 fois	À utiliser avec prudence
<b>Corticostéroïdes à usage systémique ; médicaments pour les maladies respiratoires obstructives</b>		
Ciclésoude, salmétérol	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du salmétérol et du métabolite actif du ciclésoude.	Non recommandé
Budésoude par inhalation (INH) 1 mg une seule dose (SD)	Budésoude INH $C_{max}$ ↑ 65 %, ASC ↑ 4,2 fois ; Budésoude (autres formulations) concentration ↑	À utiliser avec prudence
Dexaméthasone IV 5 mg Dexaméthasone PO 4,5 mg	Dexaméthasone IV : $C_{max}$ ↔, ASC ↑ 3,3 fois Dexaméthasone PO : $C_{max}$ ↑ 69 %, ASC ↑ 3,7 fois	À utiliser avec prudence
Fluticasone INH 1 mg 2x/j,	Fluticasone INH concentration ↑	À utiliser avec prudence
Méthylprednisolone 16 mg	Méthylprednisolone PO $C_{max}$ ↑ 92 %, ASC ↑ 3,9 fois Méthylprednisolone IV ASC ↑ 2,6 fois	À utiliser avec prudence
Fluticasone nasal	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du fluticasone administré par voie nasale.	À utiliser avec prudence
<b>Médicaments utilisés dans le traitement du diabète</b>		
Répaglinide 0,25 mg	Répaglinide $C_{max}$ ↑ 47 %, ASC ↑ 41 %	À utiliser avec prudence
Saxagliptine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de la saxagliptine.	À utiliser avec prudence
<b>Médicaments gastrointestinaux, y compris anti-diarrhéiques, les agents anti-inflammatoires/anti-infectieux intestinaux; antiémétiques et anti-nauséux ; médicaments pour traiter la constipation ; médicaments pour traiter les troubles gastro-intestinaux fonctionnels</b>		
Cisapride, naloxécol	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué

Dompéridone 20 mg	Dompéridone $C_{max}$ ↑ 2,7 fois, ASC ↑ 3,2 fois	Contre-indiqué
Aprépitant, lopéramide, nétupitant	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'aprépitant.	À utiliser avec prudence
<b>Immunosuppresseurs</b>		
Sirolimus (rapamycine)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de sirolimus.	Non recommandé
Ciclosporine, tacrolimus	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ciclosporine.	À utiliser avec prudence
Tacrolimus IV 0,03 mg/kg 1x/j	Tacrolimus IV concentration ↑	À utiliser avec prudence
<b>Agents modifiant les lipides</b>		
Lomitapide	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de lomitapide.	Contre-indiqué
Lovastatine 40 mg,	Lovastatine $C_{max}$ ↑ 14,5- >20 fois, ASC ↑ > 14,8 - > 20 fois Lovastatine acide $C_{max}$ ↑ 11,5-13 fois, ASC ↑ 15,4-20 fois	Contre-indiqué
Simvastatine 40 mg	Simvastatine acide $C_{max}$ ↑ 17 fois, ASC ↑ 19 fois	Contre-indiqué
Atorvastatine	Atorvastatine acide : $C_{max}$ ↔ à ↑2,5 fois, ASC ↑ 40 % à 3 fois	Non recommandé
<b>Médicaments psychoanaleptiques ; Psycholeptiques (par ex. antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques)</b>		
Lurasidone, pimozide, quétiapine, sertindole	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Midazolam (oral) 7,5 mg	Midazolam (oral) $C_{max}$ ↑ 2,5 à 3,4 fois, ASC ↑ 6,6 à 10,8 fois	Contre-indiqué
Triazolam 0,25 mg	Triazolam $C_{max}$ ↑, ASC ↑	Contre-indiqué
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam $C_{max}$ ↔, ASC ↑ 2,8 fois	À utiliser avec prudence
Aripiprazole 3 mg	Aripiprazole $C_{max}$ ↑ 19 %, ASC ↑ 48%	À utiliser avec prudence
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam $C_{max}$ ↔, ASC ↑ 2,6 fois	À utiliser avec prudence
Buspironne 10 mg	Buspironne $C_{max}$ ↑ 13,4 fois, ASC ↑ 19,2 fois	À utiliser avec prudence

Midazolam (IV) 7,5 mg	Midazolam (IV) 7,5 mg : concentration ↑ ; Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de midazolam après une administration au niveau de la muqueuse buccale.	À utiliser avec prudence
Risperidone 2-8 mg/jour	Concentrations de risperidone et du métabolite actif↑	À utiliser avec prudence
Zopiclone 7,5 mg	Zopiclone C <sub>max</sub> ↑ 30 %, ASC ↑ 70 %	À utiliser avec prudence
Cariprazine, galantamine, halopéridol, réboxétine, venlafaxine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
<b>Système respiratoire : autres produits du système respiratoire</b>		
Lumacaftor/ivacaftor PO 200/250 mg 2x/j	Ivacaftor C <sub>max</sub> ↑ 3,6 fois, ASC ↑ 4,3 fois Lumacaftor C <sub>max</sub> ↔, ASC ↔	Non recommandé
Ivacaftor	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'ivacaftor.	À utiliser avec prudence
<b>Hormones sexuelles et modulateurs du système génital ; autres médicaments gynécologiques</b>		
Cabergoline, diénoGEST, ulipristal	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
<b>Médicaments du système urologique</b>		
Avanafil, dapoxétine, darifénacine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Fésotérodine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations des métabolites actifs, 5- hydroxyméthyl toltérodine.	Insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère : contre-indiqué. Insuffisance rénale ou hépatique légère : l'utilisation concomitante doit être évitée. Fonction rénale ou hépatique normale : à utiliser avec prudence, avec une dose maximale de fésotérodine de 4 mg.

Solifénacine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de solifénacine.	Insuffisance rénale sévère : contre-indiqué. Insuffisance hépatique modérée à sévère : contre-indiqué. À utiliser avec prudence chez tous les autres patients avec une dose maximale de solifénacine de 5 mg.
Vardénafil	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de vardénafil.	Contre-indiqué chez les patients de plus de 75 ans ; sinon, non recommandé.
Alfuzosine, silodosine, tadalafil (troubles de l'érection et hyperplasie bénigne de la prostate), tamsulosine, toltérodine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Dutastéride, imidafénacine, sildénafil (troubles de l'érection)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
Oxybutynine 5 mg	Oxybutynine $C_{max}$ ↑ 2 fois, ASC ↑ 2 fois N-déséthoxybutynine $C_{max}$ ↔, ASC ↔  Après administration transdermique: Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'oxybutynine après administration transdermique.	À utiliser avec prudence
<b>Divers médicaments et autres substances</b>		
Colchicine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de colchicine	Contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Non recommandé chez les autres patients.
Éliglustat	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole devrait augmenter les concentrations d'éliglustat.	Contre-indiqué chez les métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6. Contre-indiqué chez les métaboliseurs intermédiaires (MI) du CYP2D6 ou les métaboliseurs rapides (MR) prenant un inhibiteur du CYP2D6 puissant ou modéré. À utiliser avec prudence

		chez les MI et les MR du CYP2D6. Chez les MR du CYP2D6 atteints d'insuffisance hépatique légère, une dose d'éliglustat de 84 mg/jour doit être envisagée.
Cinacalcet	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de cinacalcet.	À utiliser avec prudence

#### 4.6 Fertilisé, grossesse et allaitement

##### Grossesse

SPORANOX ne peut pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de menace pour le pronostic vital, lorsque le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur la nocivité éventuelle pour le fœtus (voir rubrique 4.3).

Dans les études chez l'animal, l'itraconazole a présenté une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il n'existe que peu d'informations sur l'utilisation de SPORANOX pendant la grossesse.

Dans le cadre de l'expérience acquise après la commercialisation, des cas d'anomalies congénitales ont été rapportés. Ces cas incluaient des malformations du squelette, du tractus uro-génital, cardiovasculaires, et ophtalmologiques, tout comme des défauts chromosomiques et autres anomalies multiples. Un lien de cause à effet avec la prise de SPORANOX n'a pas pu être établi.

Les données épidémiologiques sur l'exposition à SPORANOX pendant le premier trimestre de la grossesse (généralement chez des patientes ayant reçu un traitement à court terme pour une candidose vulvo-vaginale) n'ont montré aucun risque accru de malformations comparativement à un groupe témoin qui n'avait pas été exposé à des agents tératogènes connus.

##### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer recevant SPORANOX doivent prendre des mesures contraceptives fiables. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la menstruation qui suit la fin du traitement par SPORANOX.

##### Allaitement

L'itraconazole est excrété en très petites quantités dans le lait maternel.

Chez les femmes qui allaitent, les avantages potentiels de SPORANOX doivent donc être mis en balance avec les risques éventuels. En cas de doute, la patiente s'abstiendra d'allaiter.

### Fertilité

Il n'existe pas de données disponibles chez l'être humain (hommes/ femmes).

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

Aucune étude n'a été réalisée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte de l'éventualité que le patient présente dans certains cas des étourdissements, des troubles de la vision et une perte auditive (voir rubrique 4.8).

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés dans les essais cliniques avec SPORANOX, et/ou sont issus de rapports spontanés durant la phase de post-commercialisation pour toutes les formes de SPORANOX.

Dans des essais cliniques incluant 2104 patients recevant de l'itraconazole pour le traitement de dermatomycoses ou d'onychomycoses, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été de nature gastro-intestinale ou dermatologique, ou étaient liés au foie.

Le tableau ci-après répertorie les effets indésirables par classe d'organe. Dans chacune de ces classes, les effets indésirables sont classés en fonction de la fréquence et selon la convention suivante:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ;

fréquent ( $\geq 1/100$  à  $<1/10$ ) ;

peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $<1/100$ ) ;

rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $<1/1000$ ) ;

très rare ( $<1 / 10\ 000$ ) ;

fréquence non connue (pas d'estimation possible à partir des données disponibles).

Système/ classe d'organes	Fréquence				
	Fréquent (≥ 1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à <1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10,000)	Non connu
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			Leucopénie		Neutropénie, thrombocytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>		Hypersensibilité *			Réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes et allergiques, œdème de Quincke, maladie sérique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					Hypokaliémie, hypertriglycémie
<b>Affections du système nerveux</b>		Maux de tête, étourdissements, paresthésie	Hypoesthésie		Neuropathie périphérique *
<b>Affections oculaires</b>			Troubles visuels		Y compris vision floue et diplopie
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Acouphènes		Perte auditive passagère ou permanente *
<b>Affections cardiaques</b>					Insuffisance cardiaque congestive.*
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				Dyspnée	Œdème pulmonaire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Crampes abdominales, nausées	Vomissement, diarrhée, constipation, dyspepsie, troubles du goût, flatulence	Pancréatite		

<b>Affections hépatobiliaires</b>		Hyperbilirubinémie, élévation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase	Augmentations des enzymes hépatiques		Insuffisance hépatique* aiguë, hépatite, hépatotoxicité.
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b> <b>Éruption cutanée.</b>	Éruption	Urticatoire, alopecie, prurit		pustulose exanthématique aiguë généralisée	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, vasculite leucocytostatique, photosensibilité
<b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>					Myalgie, arthralgie
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Pollakisurie		Incontinence urinaire
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		Troubles de la menstruation			Troubles de l'érection
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Œdème	Pyrexie		

\* Voir rubrique 4.4

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

#### **Belgique**

l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance  
Boîte Postale 97  
B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX  
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
Fax : (+33) 3 83 65 61 33  
E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Allée Marconi - Villa Louvigny  
L-2120 Luxembourg  
Tél. : (+352) 2478 5592  
Fax : (+352) 2479 5615  
E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

## **4.9 Surdosage**

Aucune donnée n'est disponible dans ce domaine. Lors d'un surdosage accidentel, un lavage d'estomac est recommandé dans l'heure ; il peut éventuellement être accompagné de mesures de soutien générales.

L'itraconazole ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Il est conseillé de contacter un centre antipoison pour déterminer les dernières recommandations pour la prise en charge d'un surdosage.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : Antimycosique à usage systémique, dérivés triazolés.

Code ATC : J02AC02.

L'antimycosique synthétique à large spectre SPORANOX est un dérivé triazolé. Des études *in vitro* ont démontré qu'il inhibe la synthèse de l'ergostérol dans la membrane cellulaire des champignons et levures. Comme l'ergostérol constitue un élément vital de ces membranes cellulaires, l'inhibition de sa synthèse se traduit par un effet antifongique.

Pour l'itraconazole, des valeurs limites n'ont été déterminées que pour les *Candida spp.* en cas d'infections fongiques superficielles (CLSI M27-A2, les valeurs limites n'ont pas été déterminées pour la méthodologie EUCAST). Les valeurs limites selon le CLSI (*Clinical and*

*Laboratory Standards Institute*) sont les suivantes : sensible  $\leq 0,125$  ; sensible, proportionnellement à la dose 0,25 à 0,5 et résistant  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ . Des valeurs limites interprétatives n'ont pas été déterminées pour les champignons filamenteux.

Les études *in vitro* indiquent que l'itraconazole inhibe la croissance d'un large spectre de champignons nocifs pour l'être humain à des concentrations de généralement  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$ . SPORANOX agit contre les infections à dermatophytes (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), à levures (*Cryptococcus neoformans*, *Candida spp.* y compris *Candida albicans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*), *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marneffeii* et contre divers autres champignons et levures.

*Candida krusei*, *Candida glabrata* et *Candida tropicalis* sont généralement les espèces à *Candida* les moins sensibles. Certains isolats montrent une résistance manifeste à l'itraconazole *in vitro*.

Les principaux types de champignons qui ne sont pas inhibés par l'itraconazole sont les zygomycètes (par ex. *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.* et *Absidia spp.*, *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* et *Scopulariopsis spp.*).

Une résistance aux agents azolés semble se développer lentement et résulte souvent de plusieurs mutations génétiques. Des mécanismes tels qu'une surexpression du gène ERG11 responsable de la synthèse de l'enzyme cible 14 $\alpha$ -déméthylase ont été décrits ; des mutations ponctuelles du gène ERG11 induisant une diminution de l'affinité de l'enzyme cible et/ou une surexpression du gène transporteur, entraînent un efflux élevé. Une résistance croisée entre les azolés a été observée au sein des *Candida spp.* Une résistance à un fongicide de la classe des azolés n'implique cependant pas obligatoirement une résistance aux autres fongicides azolés. On a observé des souches d'*Aspergillus fumigatus* résistantes à l'itraconazole.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Propriétés pharmacocinétiques générales

La pharmacocinétique de SPORANOX a été étudiée après une dose unique et des administrations multiples chez des volontaires sains, dans des populations particulières et chez des patients. En général, l'itraconazole est bien résorbé. La concentration maximale est atteinte dans le plasma 2 à 5 heures après la prise orale. L'itraconazole subit une forte métabolisation hépatique, entraînant la formation de nombreux métabolites. Le métabolite principal est l'hydroxy-itraconazole, dont le taux plasmatique est deux fois plus élevé que celui de la molécule inchangée. La demi-vie terminale de l'itraconazole est d'environ 17 heures après une dose unique et augmente jusqu'à 34 à 42 heures en cas de prises répétées. La pharmacocinétique de l'itraconazole se caractérise par sa non-linéarité, en conséquence il se produit une accumulation dans le plasma après administration répétée. Les concentrations à l'état d'équilibre (*steady-state*) sont atteintes en 15 jours, avec des valeurs  $C_{\text{max}}$  de 0,5  $\mu\text{g/ml}$ , 1,1  $\mu\text{g/ml}$  et 2,0  $\mu\text{g/ml}$ , respectivement après prise orale de 100 mg une fois par jour, 200 mg une fois par jour et 200 mg deux fois par jour. Après la fin du traitement, le taux plasmatique

d'itraconazole baisse en 7 jours à un niveau pratiquement indétectable. La clairance de l'itraconazole diminue avec un dosage plus élevé. C'est dû au mode de métabolisation hépatique saturable. L'itraconazole est éliminé sous forme de métabolites inactifs dans l'urine (~35%) et les fèces (~54%).

#### Absorption

L'itraconazole est absorbé rapidement après la prise orale. La concentration plasmatique maximale de la substance inchangée est atteinte 2 à 5 heures après la prise orale. La biodisponibilité absolue de l'itraconazole est d'environ 55%. La biodisponibilité orale est maximale lorsque les gélules sont prises immédiatement après un repas.

#### Distribution

Dans le plasma, la majeure partie de l'itraconazole (99,8%) est liée aux protéines, l'albumine étant le plus important des composants fixateurs (99,6% pour l'hydroxy-métabolite). L'itraconazole a également une affinité marquée pour les lipides. Seulement 0,2% de la quantité d'itraconazole se trouve dans le plasma sous forme libre. L'itraconazole montre un haut volume de distribution (>700 l) dans le corps, ce qui indique une distribution étendue dans les tissus. La concentration dans les poumons, les reins, le foie, les os, l'estomac, la rate et les muscles était deux à trois fois plus élevée que dans le plasma. Le quotient de concentration cerveau/plasma était de 1 environ. La concentration dans les tissus kératinisés, en particulier la peau, est jusqu'à 4 fois plus élevée que dans le plasma.

#### Biotransformation

L'itraconazole est fortement métabolisé par le foie et transformé en un grand nombre de métabolites. Le métabolite principal est l'hydroxy-itraconazole, dont l'activité antimycosique *in vitro* est comparable à celle de l'itraconazole. Le taux plasmatique de cet hydroxy-métabolite est environ deux fois celui de l'itraconazole. Des études *in vitro* ont montré que le CYP3A4 est la principale enzyme qui intervient dans le métabolisme de l'itraconazole.

#### Élimination

L'itraconazole est excrété en une semaine sous forme de métabolites inactifs à raison d'environ 35% dans l'urine et à peu près 54% via les fèces. L'excrétion sous forme de médicament inchangé d'une dose ingérée est de moins de 0,03% par les reins et de 3-18% par les fèces. Étant donné que la redistribution de l'itraconazole à partir des tissus kératinisés est manifestement négligeable, son élimination à partir de ces tissus se fait dans le cadre de la régénération épidermique. Contrairement à ce qui se passe dans le plasma, la concentration subsiste dans la peau pendant 2 à 4 semaines après l'arrêt d'un traitement de quatre semaines. Dans la kératine des ongles (où l'itraconazole peut être détecté 1 semaine après le début du traitement), la concentration subsiste au moins 6 mois après la fin d'un traitement de 3 mois.

### **Populations particulières**

#### Insuffisance hépatique

L'itraconazole est principalement métabolisé dans le foie. Une dose unique orale (gélule de 100 mg) a été administrée à 12 patients atteints de cirrhose hépatique et 6 patients sains ; la  $C_{max}$ , l'AUC et la demi-vie d'élimination terminale de l'itraconazole ont été mesurées et comparées entre les différents groupes. Chez les patients cirrhotiques, la  $C_{max}$  moyenne de

l'itraconazole a été considérablement réduite (de 47%). La demi-vie d'élimination terminale moyenne a été plus longue que chez les patients sains (37 heures contre 16). Sur la base de l'AUC, l'exposition totale à l'itraconazole a été comparable chez les patients cirrhotiques et les patients sains. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation d'itraconazole au long cours chez les patients souffrant de cirrhose (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Insuffisance rénale

On ne dispose pratiquement d'aucune donnée sur la prise d'itraconazole chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Chez ces patients, le médicament doit être administré avec prudence.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Des études de toxicité aiguë avec l'itraconazole chez la souris, le rat, le cobaye et le chien ont mis en évidence des marges de sécurité importantes (allant de 3 à 16 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (*Maximum Recommended Human Dose* – MRHD) en mg/m<sup>2</sup>).

L'itraconazole n'est pas un cancérigène primaire chez le rat ou la souris jusqu'à 20 et 80 mg/kg, respectivement.

Les données non cliniques relatives à l'itraconazole n'ont pas indiqué de toxicité génétique, ni de carcinogénicité primaire ou d'altération de la fertilité. À des doses élevées, de 40 et 80 mg/kg/jour chez le rat (1 et 2 fois la MRHD en mg/m<sup>2</sup>), des effets ont été observés dans le cortex surrénal, le foie et le système phagocytaire mononucléaire mais ils s'avèrent faiblement significatifs pour l'usage clinique proposé. L'itraconazole s'est révélé responsable d'une augmentation proportionnelle à la dose de la toxicité maternelle, de l'embryotoxicité et de la tératogénicité chez des rats et des souris, après administration de fortes doses. Chez de jeunes chiens, une densité minérale osseuse globalement diminuée a été observée après une administration chronique d'itraconazole, (aucune toxicité n'a été observée avec des doses allant jusqu'à 20 mg/kg (2 fois la MRHD en mg/m<sup>2</sup>) et chez des rats, on a constaté une activité réduite de la lame osseuse, un amincissement de la zone compacte des grands os et une fragilité osseuse accrue.

#### Toxicologie de la reproduction

Chez le rat et la souris à des doses de 40, 80 et 160 mg/kg (0,5, 1 et 4 fois la MRHD en mg/m<sup>2</sup>), l'itraconazole a entraîné une augmentation dose-dépendante de la toxicité maternelle, de l'embryotoxicité et de la tératogénicité. Chez le rat, la tératogénicité consistait en des anomalies majeures du squelette ; et chez la souris, des encéphalocèles et des macroglossies ont été observées. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le lapin jusqu'à une dose de 80 mg/kg (4 fois la MRHD en mg/m<sup>2</sup>).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Saccharose, hypromellose (E464), macrogol 20000.

Composition des gélules: Dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), érythrosine (E127), gélatine (E485).

### **6.2 Incompatibilités**

Aucune connue.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez plus SPORANOX après la date de péremption. Celle-ci figure sur l'emballage. La mention indique un mois et une année. Le dernier jour de ce mois est la date de péremption.

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

Plaquette de 4, 6, 15, 28, 56, 60, 84 ou 100 gélules (emballage clinique).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

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

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

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

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse

## **8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE145905

## **9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

15 décembre 1988

## **10. DATE DE LA RÉVISION DU TEXTE**

### **DATE D'APPROBATION:**

Date de mise à jour du texte : 04/2020

Date d'approbation: 04/2020