

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SPORANOX 10 mg/ml solution buvable.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de SPORANOX solution buvable contient 10 mg d'itraconazole.

Excipients à effet notoire :

Chaque ml de SPORANOX solution buvable contient :

400 mg de l'hydroxypropyl- $\beta$  (cyclodextrine) ;

198 mg de sorbitol ;

104 mg de propylène glycol ;

0,005 mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

SPORANOX solution buvable est une solution limpide, de couleur jaune à légèrement ambrée avec un arôme de cerise.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

SPORANOX solution buvable est indiqué :

- Dans le traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes des patients VIH-positifs ou d'autres patients immunodéprimés.
- Comme prophylaxie des infections mycosiques systémiques estimées sensibles à l'itraconazole, lorsque le traitement standard est considéré inapproprié, chez les patients présentant une pathologie hématologique maligne ou ayant subi une greffe de moelle osseuse, et chez qui on peut s'attendre à une neutropénie (c.-à-d.  $< 500$  cellules/ $\mu$ l). Pour l'instant, on dispose de données cliniques insuffisantes sur l'efficacité dans la prévention de l'aspergillose.

Il faut tenir compte des recommandations nationales et/ou locales concernant l'utilisation appropriée des agents antifongiques.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Pour que l'absorption soit optimale, SPORANOX solution buvable doit être pris à jeun (on conseillera aux patients de ne pas manger pendant au moins 1 heure après la prise).

Dans le traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes, on pratiquera un bain de bouche avec la solution buvable pendant environ 20 secondes, ensuite, le médicament sera avalé. Ne pas rincer la bouche avec un autre liquide après avoir avalé.

- Traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes: 200 mg d'itraconazole (2 mesurette) par jour en deux prises, sinon en une seule prise, pendant 1 semaine. En l'absence de réponse après une semaine de traitement, poursuivre le traitement pendant 1 semaine supplémentaire.
- Traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes résistantes au fluconazole: 100 à 200 mg (1 à 2 mesurette) deux fois par jour pendant 2 semaines. S'il n'y a pas de réponse après deux semaines de traitement, poursuivre le traitement pendant 2 semaines supplémentaires. La dose de 400 mg par jour ne peut pas être administrée plus de 14 jours s'il n'y a pas de signes d'amélioration.
- Prophylaxie des infections mycosiques: 5 mg/kg par jour à répartir en deux prises. Dans les études cliniques, le traitement prophylactique a été commencé immédiatement avant le traitement avec des cytostatiques et généralement une semaine avant la procédure de greffe. Pratiquement toutes les infections fongiques systémiques démontrées sont apparues chez des patients dont le taux de polynucléaires neutrophiles était descendu au-dessous de 100 cellules/ $\mu$ l. Le traitement a été poursuivi jusqu'au rétablissement des neutrophiles (c.-à-d. > 1 000 cellules/ $\mu$ l).

Dans les études cliniques incluant des patients neutropéniques, les paramètres pharmacocinétiques montrent des variations considérables d'un sujet à l'autre. Une surveillance du taux sanguin doit être envisagée, en particulier en cas de lésion gastro-intestinale, de diarrhée ou lors d'administration prolongée de SPORANOX solution buvable.

#### Utilisation chez les patients souffrant de troubles de la motricité gastro-intestinale

Lors du traitement de patients atteints d'infections fongiques sévères ou lors de l'administration en tant que prophylaxie antifongique à des patients dont la motricité gastro-intestinale est anormale, les patients doivent être contrôlés régulièrement et, si approprié, un suivi thérapeutique de la prise du médicament doit être envisagé lorsque c'est faisable.

#### Population pédiatrique:

La sécurité et l'efficacité de SPORANOX solution buvable chez les enfants n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.4 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. L'utilisation de SPORANOX solution buvable chez la population pédiatrique n'est pas recommandée, à moins qu'il ne soit déterminé que le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques éventuels (voir la rubrique 4.4).

Prophylaxie des infections mycosiques : on ne dispose pas de données concernant l'efficacité chez les enfants neutropéniques. On dispose d'une expérience limitée concernant l'innocuité après administration d'une dose de 5 mg/kg par jour répartie en deux prises. (voir rubrique 4.8)

#### Utilisation chez les personnes âgées :

Étant donné que les données cliniques sur l'utilisation de SPORANOX solution buvable chez les patients âgés sont limitées, il est conseillé de n'utiliser SPORANOX solution buvable chez ces patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques potentiels. En général, suivant les recommandations, il convient d'être attentif au choix de la dose chez un patient âgé, afin de tenir compte de la fréquence accrue d'une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux (voir la rubrique 4.4).

#### Utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique:

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole oral chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. La prudence est de rigueur lorsque ce médicament est administré dans cette population de patients (voir rubrique 5.2).

#### Utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale:

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole oral chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. L'exposition à l'itraconazole peut être diminuée chez certains patients souffrant d'insuffisance rénale et une large variation interindividuelle a été observée chez ces patients recevant le médicament sous la forme de gélules (voir rubrique 5.2). La prudence est de rigueur lorsque ce médicament est administré dans cette population de patients et il peut être envisagé d'ajuster la dose ou de passer à un autre médicament antifongique sur la base d'une évaluation de l'efficacité clinique.

#### Mode d'administration

#### *Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament*

Pour les instructions concernant l'utilisation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### 4.3 Contre-indications

- SPORANOX solution buvable est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'itraconazole ou à l'un de ses excipients.
- SPORANOX solution buvable ne doit pas être administré aux patients présentant des signes de dysfonctionnement ventriculaire tels qu'une insuffisance cardiaque congestive ou des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, excepté pour traiter une infection qui menace le pronostic vital ou d'autres infections sévères. Voir la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi..
- SPORANOX solution buvable ne doit pas être administré pendant la grossesse pour des indications où la vie n'est pas menacée (voir rubrique 4.6).
- La co-administration d'un certain nombre de substrats du CYP3A4 est contre-indiquée avec SPORANOX solution buvable (voir rubriques 4.4 et 4.5). Ces substrats comprennent notamment :

<b>Analgésiques; Anesthésiques</b>		
Alcaloïdes de l'ergot (par exemple dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthyleergométrine)		
<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	Naloxéfol
<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 )	

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

##### Utilisation chez les patients souffrant de troubles de la motricité gastro-intestinale

Lors du traitement de patients atteints d'infections fongiques sévères ou lors de l'administration en tant que prophylaxie antifongique à des patients dont la motricité gastro-intestinale est anormale, les patients doivent être contrôlés régulièrement et, si approprié, un suivi thérapeutique de la prise du médicament doit être envisagé lorsque c'est faisable.

##### Hypersensibilité croisée

Il n'existe aucune information sur une éventuelle hypersensibilité croisée entre l'itraconazole et les autres antifongiques azolés. La prudence s'impose lors de la prescription de SPORANOX Solution buvable à des patients présentant une hypersensibilité à d'autres azoles.

##### Effets cardiaques

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.

L'itraconazole s'est révélé avoir un effet inotrope négatif et SPORANOX a été associé à des cas d'insuffisance cardiaque congestive. Une insuffisance cardiaque a été plus fréquemment mentionnée parmi les rapports spontanés émanant de patients sous dose journalière totale de 400 mg que parmi ceux provenant de patients sous des doses journalières totales inférieures; ceci suggère que le risque d'insuffisance cardiaque pourrait augmenter proportionnellement à la posologie journalière totale d'itraconazole.

SPORANOX ne doit 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, 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.

La prudence est de mise lorsque l'itraconazole est administré en même temps que des inhibiteurs de l'entrée de calcium (voir rubrique 4.5).

##### Effets hépatiques :

Des cas très rares d'hépatotoxicité grave, parmi lesquels certains cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale, se sont produits lors de l'usage de SPORANOX. Quelques-uns de ces cas concernaient des patients sans affection hépatique préexistante. Certains de ces cas ont été observés au cours du premier mois de traitement, parfois dès la première semaine. Le suivi de la fonction hépatique doit dès lors être envisagé chez les patients traités par SPORANOX. Il convient d'avertir les patients qu'ils doivent immédiatement informer leur médecin en cas de signes et symptômes suggérant une hépatite, comme une anorexie, des nausées, des vomissements, de la fatigue, des douleurs abdominales ou des urines foncées. Chez ces patients, le traitement doit être immédiatement arrêté et la fonction hépatique doit être testée. La plupart des cas d'hépatotoxicité grave ont concerné des patients qui avaient une maladie hépatique préexistante, qui étaient traités pour des indications systémiques, qui souffraient d'autres affections médicales significatives et/ou qui prenaient d'autres médicaments hépatotoxiques.

##### Population pédiatrique

Les données cliniques sur l'utilisation de SPORANOX solution buvable chez les patients pédiatriques sont limitées. L'utilisation de SPORANOX solution buvable chez la population

pédiatrique n'est pas recommandée, à moins qu'il ne soit déterminé que le bénéfice escompté l'emporte sur le risque potentiel.

#### Utilisation chez les sujets âgés

Les données cliniques sur l'utilisation de SPORANOX solution buvable chez les patients âgés sont limitées. Par conséquent, SPORANOX solution buvable ne sera pas utilisé chez les sujets âgés, à moins que le bénéfice escompté l'emporte sur le risque potentiel.

En général, suivant les recommandations, il convient d'être attentif au choix de la dose chez un patient âgé, afin de tenir compte de la fréquence accrue d'une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux (voir la rubrique 4.4).

#### Insuffisance hépatique:

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole oral chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. La prudence est de rigueur lorsque ce médicament est administré dans cette population de patients. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients atteints d'insuffisance hépatique lors de la prise d'itraconazole. Lorsque l'on décide d'instaurer un traitement par 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 à dose orale unique avec des gélules d'itraconazole chez des patients cirrhotiques.

Chez les patients qui présentent une élévation ou une anomalie des enzymes hépatiques ou une maladie hépatique active, ou chez les patients d'autres médicaments ont déjà entraîné une toxicité hépatique, le traitement par SPORANOX est fortement déconseillé, sauf dans le cas d'une situation grave ou menaçant la vie, où l'avantage escompté l'emporte sur le risque. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique chez les patients présentant des anomalies préexistantes de la fonction hépatique ou chez les patients qui ont connu une toxicité hépatique avec d'autres médicaments (voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance rénale:

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole oral chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. L'exposition à l'itraconazole peut être diminuée chez certains patients présentant une insuffisance rénale et une large variation interindividuelle a été observée chez ces patients recevant le médicament sous la forme de gélules (voir rubrique 5.2). La prudence est de rigueur lorsque ce médicament est administré dans cette population de patients et il peut être envisagé d'ajuster la dose ou de passer à un autre médicament antifongique sur la base d'une évaluation de l'efficacité clinique.

#### Prophylaxie chez les patients neutropéniques:

Lors des études cliniques, la diarrhée a été l'effet indésirable le plus fréquent. Ce trouble du tractus gastro-intestinal peut entraîner une mauvaise absorption et altérer la flore microbiologique, ce qui peut favoriser une colonisation fongique. En pareilles circonstances, il faut envisager l'arrêt du traitement par SPORANOX solution buvable.

#### Traitement des patients gravement neutropéniques

SPORANOX solution buvable en tant que traitement contre la candidose orale et/ou œsophagienne n'a pas été étudiée chez des patients gravement neutropéniques. En raison de ses propriétés pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2), SPORANOX solution buvable n'est pas recommandé pour instaurer un traitement chez des patients présentant un risque immédiat de candidose systémique.

#### Perte d'audition

Une perte d'audition transitoire ou permanente a été rapportée chez des patients recevant un traitement par l'itraconazole. Plusieurs de ces rapports incluaient l'administration concomitante de quinidine, laquelle est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). L'audition altérée se

restaure généralement lorsque le traitement est arrêté, mais le problème peut persister chez certains patients

#### Mucoviscidose

Chez les patients atteints de mucoviscidose, une variabilité du taux plasmatique d'itraconazole entraînant des concentrations infra-thérapeutiques a été observée. Le risque lié aux concentrations infra-thérapeutiques peut être plus important chez les patients de moins de 16 ans. Si un patient ne répond pas à SPORANOX solution buvable, il convient d'envisager un passage à SPORANOX IV ou à un autre traitement.

#### Neuropathie

En cas d'apparition d'une neuropathie qui pourrait être imputée à SPORANOX solution buvable, il convient d'interrompre le traitement.

#### Résistance croisée.

En cas de candidose systémique, si l'on suspecte la présence de souches d'espèces de *Candida* résistantes au fluconazole, il ne peut être présumé que celles-ci sont sensibles à l'itraconazole, d'où la nécessité de tester leur sensibilité avant le début du traitement par l'itraconazole.

#### Potentiel d'interaction

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.

#### Interchangeabilité

Il est déconseillé d'utiliser SPORANOX gélules et SPORANOX solution buvable de manière interchangeable. Cela parce que l'exposition au médicament est supérieure avec la solution buvable qu'avec la forme de gélule lorsque la même dose est administrée.

#### Excipients de SPORANOX solution buvable

SPORANOX solution buvable contient 7 920 mg de sorbitol par dose de 40 ml, équivalent à 198 mg/ml. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament. Le sorbitol peut causer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger.

SPORANOX solution buvable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 40 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

SPORANOX solution buvable contient 0,2 mg d'alcool (éthanol) par dose de 40 ml, équivalent à 0,005 mg/ml. La quantité de 40 ml de ce médicament équivaut à moins de 1 ml de bière ou

1 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

SPORANOX solution buvable contient 16 000 mg de cyclodextrine(s) par dose de 40 ml, équivalent à 400 mg/ml. Les cyclodextrines peuvent causer des problèmes digestifs tels que la diarrhée. Il n'existe pas suffisamment d'informations sur les effets des cyclodextrines chez les enfants de moins de 2 ans. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque de SPORANOX solution buvable pour le patient doit être évalué au cas par cas (voir la rubrique 4.2).

SPORANOX solution buvable contient 4,2 g de propylène glycol par dose de 40 ml, équivalent à 104 mg/ml, et ne peut pas être utilisé pendant la grossesse, sauf dans des cas menaçant la vie, lorsque le bénéfice escompté pour la mère l'emporte sur les lésions potentielles pour le fœtus (voir rubrique 4.3). SPORANOX solution buvable ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (voir la rubrique 4.6). L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Une surveillance est requise chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, car des effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

#### **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 %, ASC ↑ 92 %	À utiliser avec prudence
<b>Antiépileptiques</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)
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/paritaprévir/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
Élériptan, 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	À utiliser avec prudence

	concentrations de ces médicaments.	
Oxycodone PO 10 mg,	Oxycodone PO : $C_{max}$ ↑ 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 $C_{max}$ ↓ 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/luméfántrine, 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 $C_{max}$ ↔, ASC ↑ 96 %	À utiliser avec prudence
<b>Antihistaminiques à usage systémique</b>		
Astémizole, mizolastine, terfénadine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
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, cérutinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, docétaxel, évérolimus, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, régorafénib, sunitinib, temsirolimus, trabectédine, 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 <sub>max</sub> ↑ 40 %, ASC ↑ 2,7 fois	Non recommandé
Alitrétinoïne (oral), bortézomib, brentuximab védotine, erlotinib, idécalisib, imatinib, nintédanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidégib	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 <sub>max</sub> ↑, ASC ↑	À utiliser avec prudence
Géfitinib 250 mg	Géfitinib 250 mg C <sub>max</sub> ↑, 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 d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
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 <sub>max</sub> ↔, 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>		
Ciclésouide, 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 ciclésouide.	Non recommandé
Budésouide par inhalation (INH) 1 mg une seule dose (SD)	Budésouide INH $C_{max}$ ↑ 65 %, ASC ↑ 4,2 fois ; Budésouide (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 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, naloxéol	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 <sub>max</sub> ↑ 14,5- >20 fois, ASC ↑ > 14,8 - > 20 fois Lovastatine acide C <sub>max</sub> ↑ 11,5-13 fois, ASC ↑ 15,4- 20 fois	Contre-indiqué
Simvastatine 40 mg	Simvastatine acide C <sub>max</sub> ↑ 17 fois, ASC ↑ 19 fois	Contre-indiqué
Atorvastatine	Atorvastatine acide : C <sub>max</sub> ↔ 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 <sub>max</sub> ↑ 2,5 à 3,4 fois, ASC ↑ 6,6 à 10,8 fois	Contre-indiqué
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C <sub>max</sub> ↑, ASC ↑	Contre-indiqué
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C <sub>max</sub> ↔, ASC ↑ 2,8 fois	À utiliser avec prudence
Aripiprazole 3 mg	Aripiprazole C <sub>max</sub> ↑ 19 %, ASC ↑ 48%	À utiliser avec prudence
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C <sub>max</sub> ↔, ASC ↑ 2,6 fois	À utiliser avec prudence
Buspirone 10 mg	Buspirone C <sub>max</sub> ↑ 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 $C_{max}$ ↑ 3,6 fois, ASC ↑ 4,3 fois Lumacaftor $C_{max}$ ↔, 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	À utiliser avec prudence

	d'augmenter les concentrations de cinacalcet.	
--	---	--

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

SPORANOX solution buvable ne peut pas être utilisé pendant la grossesse, sauf dans des cas menaçant la vie, lorsque le bénéfice escompté pour la mère l'emporte sur les lésions potentielles pour le fœtus (voir rubrique 4.3).

Dans les études effectuées chez des animaux de laboratoire, l'itraconazole s'est montré toxique pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques sur l'exposition à SPORANOX pendant le premier trimestre de la grossesse – généralement chez des patientes traitées à court terme pour une candidose vulvovaginale – n'ont pas montré de risque accru de malformations par comparaison aux femmes témoins n'ayant pas été exposées à un tératogène connu. Des expériences chez le rat ont montré que l'itraconazole pouvait traverser le placenta.

##### Femmes en âge de procréer

Chez la femme en âge de procréer qui utilise SPORANOX solution buvable, une méthode de contraception efficace doit être utilisée jusqu'au cycle qui suit la fin du traitement par SPORANOX.

##### Allaitement

Une très faible quantité d'itraconazole est excrétée dans le lait humain. SPORANOX solution buvable ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

Les effets sur la capacité de conduire un véhicule ou d'opérer des machines n'ont pas été étudiés. En cas de conduite d'un véhicule ou d'utilisation de machines, il convient de tenir compte de la possibilité d'effets indésirables tels qu'une sensation vertigineuse, des troubles de la vision et une perte auditive qui peuvent se produire dans certains cas (voir rubrique 4.8).

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil d'innocuité

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec le traitement par SPORANOX solution buvable, identifiés à partir des essais cliniques et/ou des rapports spontanés, ont été : sensation vertigineuse, céphalée, dysgueusie, dyspnée, toux, douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, nausées, dyspepsie, rash et pyrexie. Les effets indésirables les plus graves ont été : réactions allergiques graves, insuffisance cardiaque/ insuffisance cardiaque congestive/ œdème pulmonaire, pancréatite, hépatotoxicité grave (y compris certains cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale) et réactions cutanées graves. Reportez-vous à la liste d'effets indésirables dans le tableau en sous-rubrique pour les fréquences et les autres effets indésirables observés. Référez-vous à la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) pour des informations supplémentaires sur d'autres effets sévères.

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables inclus dans le tableau ci-dessous ont été dérivés à partir des essais cliniques en double aveugle et en ouvert avec SPORANOX solution buvable incluant 889 patients pour le traitement de candidoses oropharyngées et œsophagiennes, et à partir des rapports spontanés.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des effets indésirables par classe de systèmes d'organes. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables au médicament sont présentées en fonction de leur incidence et selon la convention suivante:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ), non connu (ne pouvant être déterminé avec les données disponibles).

<b>Effets indésirables</b>	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
<i>Peu fréquent</i>	Leucopénie, thrombocytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
<i>Peu fréquent</i>	Hypersensibilité*
<i>Non connu</i>	Maladie sérique, œdème angioneurotique, réaction anaphylactique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
<i>Peu fréquent</i>	Hypokaliémie
<i>Non connu</i>	Hypertriglycémie
<b>Affections du système nerveux</b>	
<i>Fréquent</i>	Sensation vertigineuse, céphalée, dysgueusie
<i>Peu fréquent</i>	Neuropathie périphérique*, paresthésies, hypoesthésies
<b>Affections oculaires</b>	
<i>Peu fréquent</i>	Troubles de la vision (y compris diplopie et vision trouble)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
<i>Peu fréquent</i>	Acouphènes
<i>Non connu</i>	Perte auditive temporaire ou permanente*
<b>Affections cardiaques</b>	
<i>Peu fréquent</i>	Insuffisance cardiaque
<i>Non connu</i>	Insuffisance cardiaque congestive*
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
<i>Fréquent</i>	Dyspnée, toux
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
<i>Fréquent</i>	Douleur abdominale, diarrhée, vomissements, nausées, dyspepsie
<i>Peu fréquent</i>	Constipation
<i>Non connu</i>	Pancréatite
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
<i>Peu fréquent</i>	Insuffisance hépatique*, hyperbilirubinémie
<i>Non connu</i>	Hépatotoxicité sévère (incluant certains cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale)*
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>	
<i>Fréquent</i>	Rash
<i>Peu fréquent</i>	Urticaire, prurit
<i>Non connu</i>	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème polymorphe, dermatite exfoliante, vasculite leucocytoplastique, alopecie, photosensibilité
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	
<i>Peu fréquent</i>	Myalgie, arthralgie
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
<i>Peu fréquent</i>	Troubles menstruels
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
<i>Fréquent</i>	Pyrexie
<i>Peu fréquent</i>	Œdème
<b>Investigations</b>	

Non connu	Créatine phosphokinase sanguine augmentée
-----------	---

\* voir rubrique 4.4

#### *Description d'effets indésirables sélectionnés*

La liste suivante inclut les effets indésirables associés à l'itraconazole rapportés dans les essais cliniques de SPORANOX gélules et SPORANOX IV, à l'exclusion d'« Inflammation au site d'injection », qui est spécifique à la voie d'administration par injection.

**Infections et infestations** : Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : Granulocytopénie

**Affections du système immunitaire** : Réaction anaphylactoïde

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Hyperglycémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie

**Affections psychiatriques** : État confusionnel

**Affections du système nerveux** : Somnolence, tremblement

**Affections cardiaques** : Insuffisance ventriculaire gauche, tachycardie

**Affections vasculaires** : Hypertension, hypotension

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Œdème pulmonaire, dysphonie

**Affections gastro-intestinales** : Trouble gastro-intestinal, flatulence

**Affections hépatobiliaires** : Hépatite, ictère, fonction hépatique anormale

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Éruption érythémateuse, hyperhidrose

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

**Affections des organes de reproduction et du sein**: Dysérection

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Œdème généralisé, œdème de la face, douleurs thoraciques, douleurs, fatigue, frissons

**Investigations** : Alanine-aminotransférase augmentée, aspartate-aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, lactate déshydrogénase sanguine augmentée, urée sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, enzyme hépatique augmentée, analyse d'urine anormale.

#### Population pédiatrique

L'innocuité de SPORANOX solution buvable a été évaluée chez 250 patients pédiatriques âgés de 6 mois à 14 ans qui ont participé à cinq essais cliniques en ouvert. Ces patients avaient reçu au moins une dose de SPORANOX solution buvable pour la prophylaxie des infections fongiques ou pour le traitement d'une candidose buccale (muguet buccal) ou d'infections fongiques systémiques, et les études ont fourni des données sur l'innocuité.

Sur la base de données d'innocuité compilées à partir de ces essais cliniques, il s'avère que les réactions indésirables rapportées très fréquemment chez les patients pédiatriques ont été les vomissements (36,0%), la pyrexie (30,8%), la diarrhée (28,4%), l'inflammation muqueuse (23,2%), le rash (22,8%), les douleurs abdominales (17,2%), les nausées (15,6%), l'hypertension (14,0%), et la toux (11,2%). La nature des effets indésirables chez les enfants chez les patients pédiatriques est similaire à celle observée chez les sujets adultes, mais l'incidence est plus élevée chez les patients pédiatriques.

#### 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**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles Madou

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@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  
E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél : (+352) 2478 5592  
E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Link pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

En règle générale, les événements indésirables signalés en cas de surdosage ont été cohérents par rapport aux effets indésirables déjà listés dans ce RCP pour l'itraconazole (voir rubrique 4.8).

### Traitement

En cas de surdosage accidentel, un traitement symptomatique sera appliqué. L'itraconazole n'est pas éliminé par hémodialyse. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Antimycosiques pour utilisation systémique, dérivés triazoliques  
Code ATC : J02A C02

### Mécanisme d'action

L'itraconazole inhibe la 14-alpha-déméthylase fongique, ce qui entraîne une détérioration de l'ergostérol et l'interruption de la synthèse de la membrane cellulaire par le champignon.

### Rapport PC/PD

Le rapport PC/PD pour l'itraconazole et pour les triazoles en général est peu clair et est en outre compliqué par une compréhension limitée de la pharmacocinétique antifongique.

### Mécanisme(s) de résistance

La résistance des champignons aux azoles se développe lentement et résulte souvent de plusieurs mutations génétiques. Les mécanismes qui ont été décrits sont les suivants :

- La surexpression du gène *ERG11*, lequel encode la 14-alpha-déméthylase (l'enzyme cible)

- Des mutations ponctuelles dans le gène *ERG11*, ce qui mènerait à une diminution de l'affinité de la 14-alpha-déméthylase pour l'itraconazole
- La surexpression du véhicule du médicament, à la suite de quoi les cellules fongiques éliminent davantage d'itraconazole (c'est-à-dire : retrait de l'itraconazole de sa cible)
- Résistance croisée. Une résistance croisée à l'encontre des médicaments de la classe des azoles a été observée au sein de l'espèce *Candida*, bien qu'une résistance vis-à-vis d'un membre de la classe n'implique pas nécessairement une résistance aux autres azoles.

### Seuils de sensibilité

Les seuils de sensibilité pour l'itraconazole n'ont pas encore été établis pour les champignons par le biais des méthodes EUCAST.

Avec les méthodes CLSI, des seuils de sensibilité pour l'itraconazole n'ont été établis que pour des espèces de *Candida* provenant d'infections mycosiques superficielles. Les seuils de sensibilité CLSI sont : sensible  $\leq 0,125$  mg/L et résistant  $\geq 1$  mg/L.

La prévalence de résistance acquise peut varier géographiquement et en fonction du temps pour les espèces sélectionnées ; des informations locales sur la résistance sont souhaitables, particulièrement lors du traitement d'infections graves. Si nécessaire, un avis d'expert doit être recherché si la prévalence locale de résistance est telle que l'utilité de l'agent est mise en doute dans au moins certains types d'infections.

La sensibilité *in vitro* des champignons à l'itraconazole dépend de la taille de l'inoculum, de la température d'incubation, de la phase de croissance des champignons et du milieu de culture utilisé. Pour ces raisons, la concentration minimale inhibitrice de l'itraconazole peut fortement varier. La sensibilité mentionnée dans le tableau ci-dessous est basée sur une CMI<sub>90</sub> < 1 mg d'itraconazole/L. Il n'y a pas de corrélation entre la sensibilité *in vitro* et l'efficacité clinique.

#### **Espèces communément sensibles**

*Aspergillus* spp.<sup>2</sup>  
*Blastomyces dermatitidis*<sup>1</sup>  
*Candida albicans*  
*Candida parapsilosis*  
*Cladosporium* spp.  
*Coccidioides immitis*<sup>1</sup>  
*Cryptococcus neoformans*  
*Epidermophyton floccosum*  
*Fonsecaea* spp.<sup>1</sup>  
*Geotrichum* spp.  
*Histoplasma* spp.  
*Malassezia* (auparavant *Pityrosporum*) spp.  
*Microsporum* spp.  
*Paracoccidioides brasiliensis*<sup>1</sup>  
*Penicillium marneffei*<sup>1</sup>  
*Pseudallescheria boydii*  
*Sporothrix schenckii*  
*Trichophyton* spp.  
*Trichosporon* spp.

#### **Espèces éventuellement associées à un problème de résistance acquise**

*Candida glabrata*<sup>3</sup>  
*Candida krusei*  
*Candida tropicalis*<sup>3</sup>

#### **Organismes présentant une résistance inhérente**

*Absidia* spp.  
*Fusarium* spp.

Mucor spp.  
Rhizomucor spp.  
Rhizopus spp.  
*Scedosporium proliferans*  
Scopulariopsis spp.

<sup>1</sup> Ces organismes peuvent se rencontrer chez des patients revenant de voyages hors d'Europe.

<sup>2</sup> Des souches d'*Aspergillus fumigatus* résistantes à l'itraconazole ont été signalées.

<sup>3</sup> Sensibilité intermédiaire naturelle.

### Population pédiatrique

La tolérance et l'innocuité de l'itraconazole en solution buvable a été étudiée dans la prophylaxie des infections fongiques chez 103 patients pédiatriques neutropéniques âgés de 0 à 14 ans (médiane = 5 ans) dans une étude clinique ouverte non contrôlée de phase III. La plupart des patients (78%) faisaient l'objet d'une allogreffe de moelle osseuse en raison d'hémopathies malignes. Tous les patients avaient reçu 5 mg/kg/jour d'itraconazole en solution buvable à raison d'une dose unique ou subdivisée. En raison du schéma de l'étude, aucune conclusion formelle quant à l'efficacité n'a pu être tirée. Les événements indésirables les plus fréquents et considérés comme clairement ou éventuellement liés à l'itraconazole, ont inclus vomissements, dysfonctionnement hépatique et douleur abdominale.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Itraconazole

#### Caractéristiques pharmacocinétiques générales

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2,5 heures après l'administration d'une dose orale. En conséquence d'une pharmacocinétique non-linéaire, l'itraconazole s'accumule dans le plasma lors d'administrations multiples. Les concentrations de steady-state sont généralement atteintes en 15 jours environ, avec des valeurs  $C_{max}$  et ASC 4 à 7 fois supérieures à celles observées après une dose unique. Des valeurs  $C_{max}$  de steady-state d'environ 2 µg/ml sont atteintes après une prise orale de 200 mg une fois par jour. La demi-vie terminale de l'itraconazole varie généralement de 16 à 28 heures après une dose unique et augmente jusqu'à 34 à 42 heures lors de doses répétées. Une fois que le traitement est arrêté, les taux plasmatiques d'itraconazole diminuent jusqu'à une concentration presque indétectable dans les 7 à 14 jours, en fonction de la dose et de la durée du traitement. La clairance plasmatique totale moyenne de l'itraconazole après une administration intraveineuse est de 278 ml/min. Lorsque des doses élevées sont administrées, la clairance de l'itraconazole diminue en raison du métabolisme hépatique saturable.

### Absorption

L'itraconazole est rapidement absorbé après administration de la solution buvable. Les concentrations plasmatiques maximales de l'itraconazole sont atteintes dans les 2,5 heures suivant l'administration de la solution buvable dans des conditions à jeun. La biodisponibilité absolue observée pour l'itraconazole sur un estomac nourri est d'environ 55% et augmente de 30% lorsque la solution buvable est prise à jeun. L'exposition à l'itraconazole est supérieure avec la solution buvable qu'avec les gélules lorsqu'une même dose de médicament est administrée. (voir rubrique 4.4).

### Distribution

La majeure partie de l'itraconazole dans le plasma est liée aux protéines (99,8%), avec l'albumine comme principal composant de liaison (99,6% pour le métabolite hydroxy). Il présente aussi une affinité marquée pour les lipides. Seul 0,2% de l'itraconazole est présent librement dans le plasma. L'itraconazole présente un important volume de distribution apparent dans l'organisme (>700 l), ce qui laisse suggérer une distribution étendue dans les tissus: les concentrations dans les poumons, les reins, le foie, les os, l'estomac, la rate et les muscles se sont avérées deux à trois fois plus élevées que les concentrations correspondantes dans le

plasma, et l'assimilation dans les tissus kératinisés, la peau en particulier, est jusqu'à quatre fois plus élevée que dans le plasma. Les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sont beaucoup plus faibles que dans le plasma, mais l'efficacité du médicament a néanmoins été démontrée contre des infections présentes dans le liquide céphalo-rachidien.

#### Biotransformation

L'itraconazole est intensivement métabolisé par le foie en un grand nombre de métabolites. Des études *in vitro* ont montré que le CYP3A4 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme de l'itraconazole. Le principal métabolite est l'hydroxy-itraconazole, qui a montré *in vitro* une activité antifongique analogue à celle de l'itraconazole, et les taux plasmatiques minimaux de ce métabolite sont environ le double de ceux de l'itraconazole.

#### Élimination

L'itraconazole est excrété principalement sous forme de métabolites inactifs dans l'urine (35%) et dans les fèces (54%) dans un délai d'une semaine suivant une dose de solution buvable.

L'excrétion rénale de l'itraconazole et du métabolite actif hydroxy-itraconazole représente moins de 1% d'une dose intraveineuse. Sur la base d'une dose orale radiomarquée, l'excrétion fécale du médicament inchangé varie de 3 à 18 % de la dose. Comme la redistribution de l'itraconazole à partir des tissus kératinisés s'avère négligeable, l'élimination de l'itraconazole de ces tissus est liée à la régénération de l'épiderme. Contrairement aux taux plasmatiques, la concentration dans la peau persiste durant 2 à 4 semaines après l'arrêt d'un traitement de 4 semaines, et dans la kératine de l'ongle – où l'itraconazole peut déjà être détecté après 1 semaine de traitement – la concentration du médicament persiste pendant au moins 6 mois après la fin d'une période de traitement de 3 mois.

#### Populations spéciales

##### *Troubles hépatiques*

L'itraconazole est principalement métabolisée dans le foie. Une étude pharmacocinétique a été menée chez 6 sujets sains et 12 sujets cirrhotiques recevant tous une dose unique de 100 mg d'itraconazole sous la forme d'une gélule. Une réduction statistiquement significative de la  $C_{max}$  moyenne (47%) et une demi-vie d'élimination deux fois plus longue ( $37 \pm 17$  versus  $16 \pm 5$  heures) de l'itraconazole ont été constatées chez les sujets cirrhotiques par comparaison aux sujets sains. Cependant, l'exposition globale à l'itraconazole, sur la base de l'ASC, a été similaire chez les patients cirrhotiques et chez les sujets sains. On ne dispose pas de données d'utilisation à long terme de l'itraconazole chez des patients cirrhotiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### *Troubles rénaux*

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole oral chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Une étude de pharmacocinétique portant sur une dose unique de 200 mg d'itraconazole (quatre gélules de 50 mg) a été menée chez trois groupes de patients présentant une insuffisance rénale (urémie :  $n=7$  ; hémodialyse :  $n=7$  ; et dialyse péritonéale continue en ambulatoire :  $n=5$ ). Chez les sujets urémiques présentant une clairance de la créatinine moyenne de  $13 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ , l'exposition, basée sur l'ASC, a été légèrement réduite par rapport aux paramètres de la population normale. Cette étude n'a montré aucun effet significatif de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale continue en ambulatoire sur la pharmacocinétique de l'itraconazole ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$  et  $ASC_{0-8h}$ ). Les profils de concentration plasmatique en fonction du temps ont montré une grande variation individuelle entre les sujets des trois groupes.

Après l'administration d'une dose intraveineuse unique à des patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (valeurs respectives définies dans cette étude comme une  $Cl_{Cr}$  de 50–79 ml/min, de 20–49 ml/min ou de  $<20 \text{ ml/min}$ ), les demi-vies terminales moyennes de l'itraconazole ont été similaires à celles observées chez des sujets sains (intervalle de moyennes de 42 à 49 heures pour les insuffisants rénaux versus 48 heures pour les sujets sains).

L'exposition globale à l'itraconazole sur la base de l'ASC a été diminuée de 30% et de 40%

environ respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée et d'une insuffisance rénale sévère, par comparaison aux sujets ayant une fonction rénale normale. On ne dispose pas de données d'utilisation à long terme de l'itraconazole chez les patients insuffisants rénaux. La dialyse n'a pas d'effet sur la demi-vie ou la clairance de l'itraconazole ou de l'hydroxy-itraconazole (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Des enfants neutropéniques âgés de 6 mois à 14 ans ont été inclus dans 2 études pharmacocinétiques dans lesquelles de l'itraconazole en solution buvable a été administré à raison de 5 mg/kg une fois ou deux fois par jour. L'exposition à l'itraconazole a été un peu plus élevée chez les enfants plus âgés (6 à 14 ans) comparativement aux enfants plus jeunes. Chez tous les enfants, les concentrations plasmatiques efficaces de l'itraconazole ont été atteintes en 3 à 5 jours après le début du traitement et se sont maintenues pendant tout le traitement.

#### Hydroxypropyl-β-cyclodextrine

La biodisponibilité orale de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine, excipient utilisé comme agent solubilisant de l'itraconazole dans la solution buvable, est en moyenne inférieure à 0,5% et comparable à celle de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine seule. Cette faible biodisponibilité orale de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine n'est pas modifiée par la présence de nourriture et reste similaire aussi bien après une dose unique qu'après des prises répétées.

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

#### Itraconazole

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.

#### Hydroxypropyl-β-cyclodextrine

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque spécifique pour l'homme sur la base des études conventionnelles de toxicité à doses multiples, de génotoxicité et de toxicité pour la reproduction et le développement. Dans une étude de carcinogénicité chez des rats, (à une dose de 80 mg/kg (2 fois la MRHD en mg/m<sup>2</sup>)), l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine a induit des adénocarcinomes du côlon et des adénocarcinomes exocrines du pancréas. Ces observations n'ont pas été constatées dans une étude similaire du pouvoir carcinogène chez des souris. La pertinence clinique des adénocarcinomes du côlon est faible et le mécanisme d'induction des adénocarcinomes exocrines du pancréas n'est pas considéré comme significatif pour l'homme.

### 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hydroxypropyl- $\beta$  (cyclodextrine), sorbitol (liquide non cristallisant) E420, propylène glycol, arôme de cerise 1 (contient 1,2-propylène glycol E1520 et de l'éthanol), arôme de cerise 2 (contient 1,2-propylène glycol E1520), arôme de caramel, saccharinate de sodium, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau purifiée.

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans dans l'emballage non ouvert.

1 mois après la première ouverture du flacon.

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

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

Flacon en verre ambré de 150 ml avec bouchon à visser en polypropylène à l'épreuve des enfants et anneau LDPE à briser.

Une mesurette avec graduation indiquant 10 ml est fournie.

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

SPORANOX solution buvable est fourni en flacons pourvus d'un bouchon de sécurité à l'épreuve des enfants. Pour l'ouvrir: exercer une pression vers le bas sur le bouchon de plastique tout en le dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

Une mesurette est fournie avec SPORANOX solution buvable. Utilisez la mesurette telle qu'elle se trouve sur le flacon. Veillez à ce que le côté avec la graduation (avec la plus petite contenance) soit dirigé vers le haut ; c'est le côté que vous devez remplir. Lorsque la flèche située sur le côté pointe vers le haut, le bon côté est au-dessus.

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

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

**8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE 190294

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

19 janvier 1998

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

05/2021