

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr **SPORANOX**[®]

itraconazole

capsules à 100 mg, voie orale

Antimycotique systémique, dérivés triazolés et tétrazolés
Code ATC J02A C02

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

www.janssen.com/canada

Numéro de contrôle : 275453

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2023 Janssen Inc.

Date de l'autorisation initiale :
17 août 1993

Date de révision :
3 octobre 2023

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	2022-10
2 CONTRE-INDICATIONS	2023-05

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	7
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
4.1 Considérations posologiques.....	8
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	9
4.4 Administration.....	10
4.5 Dose oubliée.....	10
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières.....	16
7.1.1 Femmes enceintes.....	16
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	16
7.1.3 Enfants et adolescents.....	16
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	17
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	18

8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	19
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	21
9.1	Interactions médicamenteuses graves	21
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	21
9.4	Interactions médicament-médicament	23
9.5	Interactions médicament-aliment	37
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	37
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	37
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	37
10.1	Mode d'action	37
10.2	Pharmacodynamie.....	38
10.3	Pharmacocinétique	39
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	43
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	43
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		44
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	44
14	ÉTUDES CLINIQUES	44
14.1	Études cliniques par indication.....	44
15	MICROBIOLOGIE.....	44
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	46
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT-E-S		53

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les capsules SPORANOX® (itraconazole) sont indiquées pour :

- le traitement des mycoses systémiques suivantes chez des sujets normaux, prédisposés ou immunocompromis :
 1. Aspergillose pulmonaire invasive et non invasive.
 2. Candidose buccale et/ou œsophagienne.
 3. Histoplasmosse pulmonaire chronique.
 4. Sporotrichose cutanée et lymphatique.
 5. Paracoccidioïdomycose.
 6. Chromomycose.
 7. Blastomycose.

Le micro-organisme responsable de l'infection doit être isolé et identifié et d'autres examens de laboratoire appropriés (préparation humide, histopathologie, sérologie) doivent être effectués, au besoin, pour confirmer le diagnostic. Si le tableau clinique le justifie, le traitement peut être entrepris avant l'obtention des résultats de laboratoire, mais une fois ces résultats obtenus, le traitement antifongique doit être modifié en conséquence.

- le traitement des mycoses topiques suivantes chez des sujets normaux, prédisposés ou immunocompromis :
 8. Dermatomycoses dues à *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis* et *Pityriasis versicolor*, quand le traitement par voie orale est justifié.
 9. Onychomycose.

Avant de commencer le traitement avec les capsules SPORANOX, on doit prélever des échantillons d'ongles et de peau pour des examens de laboratoire (préparation de KOH, culture fongique ou biopsie de l'ongle) afin de confirmer le diagnostic d'une onychomycose ou d'une dermatomycose.

L'élimination de l'itraconazole des tissus cutanés et unguéaux est plus lente que son élimination du plasma. On obtient donc la meilleure réponse clinique et mycologique de deux à quatre semaines après l'arrêt du traitement dans le cas des infections cutanées et de six à neuf mois après l'arrêt du traitement dans le cas des infections des ongles.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : D'après les données revues par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité des capsules SPORANOX n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (> 65 ans) : On ne dispose que de données cliniques limitées sur l'utilisation des capsules SPORANOX chez les patients âgés. Il est conseillé d'utiliser les capsules SPORANOX chez ces patients uniquement s'il est établi que les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Les capsules SPORANOX ne doivent pas être administrées chez des patients présentant des signes d'une dysfonction ventriculaire telle que l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou ayant des antécédents d'ICC, sauf en cas de traitement d'une infection susceptible de mettre la vie en danger ou d'autres infections graves (voir Tableau 1, Inhibiteurs calciques; [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Appareil cardiovasculaire**, Utilisation chez les patients atteints d'une maladie cardiaque sous-jacente; [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).
- L'administration concomitante de médicaments métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et de capsules SPORANOX, un puissant inhibiteur du CYP3A4, entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut augmenter ou prolonger à la fois leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables de manière telle qu'une situation potentiellement grave pourrait survenir. Par exemple, des concentrations plasmatiques accrues de certains de ces médicaments peuvent entraîner une prolongation de l'intervalle QT et des tachyarythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes, un type d'arythmie potentiellement fatale. Les médicaments qui sont contre-indiqués en association avec de l'itraconazole sont énumérés au Tableau 1 (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 6).

Tableau 1 : Médicaments contre-indiqués avec les capsules SPORANOX

Classe médicamenteuse	Médicaments de cette classe contre-indiqués avec les capsules SPORANOX
Analgésiques	méthadone
Antiarythmiques	disopyramide, dronédarone, quinidine
Anticoagulants et antiplaquettaires	ticagrélor, apixaban, rivaroxaban
Antifongiques	isavuconazole
Antimigraineux	alcaloïdes de l'ergot, comme la dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine), l'ergotamine, élériptan
Antinéoplasiques	irinotécan, vénétoclax (pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphome à petits lymphocytes, durant la phase d'instauration et d'augmentation graduelle de la dose)
Antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques	lurasidone, pimozone, triazolam
Antiviraux	asunaprévir (avec adjuvant)
Inhibiteurs calciques	félodipine
Médicaments cardiovasculaires	ivabradine, ranolazine
Diurétiques	éplérénone
Médicaments gastro-intestinaux	dompéridone, naloxéol
Régulateurs du métabolisme des lipides	lomitapide, lovastatine, simvastatine
Médicaments urologiques	fésotérodine, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée à grave ou d'insuffisance hépatique modérée à grave

Classe médicamenteuse	Médicaments de cette classe contre-indiqués avec les capsules SPORANOX
	solifénacine, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance hépatique modérée à grave
Médicaments divers et autres substances	colchicine, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, éliglustat

- Les capsules SPORANOX sont contre-indiquées chez des patients présentant une hypersensibilité connue à l'itraconazole ou aux excipients. Pour obtenir une liste complète des excipients (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).
- On dispose de peu d'information concernant la possibilité d'une hypersensibilité croisée entre l'itraconazole et d'autres antifongiques azolés, mais la prudence est de règle lorsqu'on prescrit les capsules SPORANOX à des patients qui présentent une hypersensibilité à d'autres agents azolés.
- Les capsules SPORANOX ne doivent pas être administrées pour le traitement d'onychomycoses ou de dermatomycoses (*tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis* et *pityriasis versicolor*) à des femmes enceintes ou envisageant une grossesse.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Insuffisance cardiaque congestive** : Les capsules SPORANOX (itraconazole) ne doivent pas être administrées chez les patients présentant des signes d'une dysfonction ventriculaire telle que l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou ayant des antécédents d'ICC, sauf en cas de traitement d'une infection susceptible de mettre la vie en danger ou d'autres infections graves. Si des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive surviennent pendant l'administration des capsules SPORANOX, on doit interrompre l'administration. Lors d'une administration de l'itraconazole par voie intraveineuse à des chiens et à des volontaires sains, on a observé un effet inotrope négatif (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), Tableau 1, Inhibiteurs calciques; [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Appareil cardiovasculaire**, [Utilisation chez les patients atteints d'une maladie cardiaque sous-jacente](#); [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).
- **Interactions médicamenteuses** : L'administration concomitante d'un certain nombre de substrats du CYP3A4 et des capsules SPORANOX est contre-indiquée. L'administration concomitante de médicaments métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et de SPORANOX, un puissant inhibiteur du CYP3A4, entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut augmenter ou prolonger à la fois leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables de manière telle qu'une situation potentiellement grave pourrait survenir. Par exemple, des concentrations plasmatiques accrues de certains de ces médicaments peuvent entraîner une prolongation de l'intervalle QT et des tachyarythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes, un type d'arythmie potentiellement fatale. Les médicaments contre-indiqués sont énumérés dans le Tableau 1 (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 6).
- **Toxicité hépatique** : Les capsules SPORANOX ont été associées à de rares cas de toxicité hépatique grave, y compris des cas d'insuffisance hépatique et de mort. Certains de ces cas ne présentaient pas de maladie du foie préexistante ni d'autre état pathologique grave sous-jacent et certains sont apparus dès la première semaine de traitement. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique. Si des signes ou symptômes cliniques pouvant indiquer une dysfonction hépatique se manifestent, tels qu'anorexie, nausées, vomissements, ictère, fatigue, douleurs abdominales, urine foncée ou selles décolorées, il faut interrompre le traitement et effectuer des examens de la fonction hépatique. La continuation ou la reprise du traitement avec les capsules SPORANOX est fortement déconseillée à moins qu'il ne s'agisse d'une situation grave ou pouvant menacer la vie et où les avantages escomptés l'emportent sur les risques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique** et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Lorsqu'un traitement par SPORANOX est indiqué, le type de micro-organisme responsable de l'infection doit être isolé et identifié. Cependant, quand le tableau clinique le justifie, le traitement peut être entrepris avant l'obtention des résultats des examens de laboratoire.

Les capsules SPORANOX et la solution orale SPORANOX sont deux préparations différentes et ne sont pas interchangeables.

Pour obtenir une absorption maximale, il est essentiel d'administrer les capsules SPORANOX immédiatement après un repas complet (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). En ce qui concerne le traitement des patients présentant une diminution de l'acidité gastrique, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

L'administration concomitante de SPORANOX et de certains médicaments peut nécessiter un ajustement de la dose de SPORANOX ou de l'autre médicament (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Toute administration de médicaments neutralisant l'acidité (p. ex. hydroxyde d'aluminium) doit se faire au moins une heure avant ou deux heures après celle des capsules SPORANOX.

Populations particulières

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour la population pédiatrique. Les capsules SPORANOX ne doivent pas être utilisées chez les enfants, à moins que les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques.

Personnes âgées (> 65 ans)

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

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole oral chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**; [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), **Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole oral chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'exposition à l'itraconazole pourrait être inférieure chez certains patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients et un ajustement de la dose peut être envisagé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Fonction rénale**; [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), **Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Les capsules SPORANOX doivent être administrées à des doses de 100 à 400 mg/jour. Les recommandations posologiques peuvent varier suivant l'infection traitée.

Candidoses buccales

La dose recommandée est de 100 mg/jour pendant deux semaines.

Candidoses œsophagiennes

La dose recommandée est de 100 mg/jour pendant quatre semaines.

Blastomycose et histoplasmosse pulmonaire chronique

La dose recommandée est de 200 mg une fois par jour. S'il n'y a pas d'amélioration évidente ou si des signes de progression de la mycose se présentent, la dose peut être portée à un maximum de 400 mg/jour, par augmentations successives de 100 mg. Les traitements dépassant 200 mg/jour doivent être fractionnés en deux doses quotidiennes.

Le traitement doit être continué pendant un minimum de trois mois, et jusqu'à ce que les paramètres cliniques et les examens de laboratoire indiquent que la mycose active a disparu. Une durée de traitement insuffisante risquerait en effet de permettre une réactivation de l'infection.

Autres mycoses systémiques

Tableau 2 : Recommandations posologiques pour d'autres mycoses systémiques

Indication	Posologie	Durée médiane
Aspergillose pulmonaire pulmonaire invasive	200 mg die 200 mg b.i.d.	3 à 4 mois 3 à 4 mois
Sporotrichose : lympho-cutanée et cutanée	100 mg ou 200 mg une fois par jour (lésions localisées) ou 200 mg deux fois par jour (lésions extensives)	3 à 6 mois
Paracoccidioïdomycose	100 mg die	6 mois
Chromomycose due à <i>Fonsecaea pedrosoi</i> due à <i>Cladosporium carrionii</i>	200 mg die	6 mois

Dermatomycoses

Posologies standard :

Tinea corporis/Tinea cruris

La dose recommandée est de 100 mg une fois par jour pendant 14 jours consécutifs.

Tinea pedis

La dose recommandée est de 100 mg une fois par jour pendant 28 jours consécutifs.

Pityriasis versicolor

La dose recommandée est de 100 mg deux fois par jour ou 200 mg une fois par jour pendant 5 à 7 jours consécutifs.

Autres posologies possibles

On a constaté que des traitements de durées plus courtes pouvaient être efficaces contre *tinea corporis/tinea cruris* et *tinea pedis*. Les posologies plus courtes sont :

Tinea corporis/Tinea cruris : 200 mg une fois par jour pendant 7 jours consécutifs;

Tinea pedis : 200 mg deux fois par jour pendant 7 jours consécutifs.

L'équivalence entre les posologies standard et les posologies plus courtes n'est pas établie. Les patients atteints de *tinea pedis* chronique récalcitrante obtiendront peut-être de meilleurs résultats avec la posologie standard à dose plus faible (100 mg/jour) administrée pendant une période plus longue (quatre semaines).

Onychomycose

La dose clinique recommandée pour l'onychomycose est comme suit :

Une cure d'une semaine correspond à la prise de 200 mg deux fois par jour pendant sept jours.

Deux cures d'une semaine sont recommandées en cas d'infection des ongles de doigts et trois cures d'une semaine en cas d'infection des ongles d'orteils. Les cures d'une semaine sont toujours séparées par une pause thérapeutique de trois semaines. La réponse clinique deviendra visible lors de la repousse de l'ongle, après l'arrêt du traitement.

Tableau 3 : Posologie clinique recommandée pour l'onychomycose

Foyer de l'onychomycose	Pulse ¹ 1				Pulse ¹ 2				Pulse ¹ 3
	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	Sem. 5	Sem. 6	Sem. 7	Sem. 8	Sem. 9
Ongles d'orteils avec ou sans atteinte des ongles de doigts	200 mg b.i.d. pendant 7 jours	semaines sans itraconazole			200 mg b.i.d. pendant 7 jours	semaines sans itraconazole			200 mg b.i.d. pendant 7 jours
Ongles de doigts seulement	200 mg b.i.d. pendant 7 jours	semaines sans itraconazole			200 mg b.i.d. pendant 7 jours				

1. Un « pulse » est équivalent à une semaine de traitement.

Élimination de l'itraconazole des tissus

L'élimination de l'itraconazole des tissus cutanés et unguéaux est plus lente que son élimination du plasma. On obtient donc les réponses clinique et mycologique optimales deux à quatre semaines après l'arrêt du traitement dans le cas des infections cutanées et six à neuf mois après l'arrêt du traitement dans le cas des infections des ongles.

4.4 Administration

Les capsules SPORANOX doivent être avalées intactes.

4.5 Dose oubliée

Le médecin devra faire appel à son jugement clinique selon la nature et la sévérité de l'infection.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage avec l'itraconazole n'a été signalé. Cependant, d'après les données de toxicité recueillies chez l'animal, on peut prévoir des troubles du système digestif ou du système nerveux central.

Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible à ce sujet concernant SPORANOX, les traitements de soutien habituels doivent être administrés au besoin.

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

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 : Forme pharmaceutique, teneur, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule à 100 mg	Hypromellose, macrogol, et sphères de sucre (NF), (composées d'amidon de maïs, d'eau purifiée et de saccharose), D&C rouge n° 22 (éosine) et D&C rouge n° 28 (phloxine B), FD&C bleu n° 1 (bleu brillant), FD&C bleu n° 2 (indigotine), gélatine et de dioxyde de titane.

SPORANOX est offert sous forme de capsules roses et bleues contenant 100 mg d'itraconazole en granulés. Les capsules portent les inscriptions suivantes en blanc : « JANSSEN » sur la coiffe et « SPORANOX » sur le corps.

Les capsules SPORANOX sont disponibles en flacons de PEHD contenant 30 capsules chacun.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Les capsules SPORANOX et la solution orale SPORANOX ne sont pas mutuellement substituables, car il y a une plus grande exposition au médicament avec la solution orale qu'avec les capsules à la même posologie. De plus, les effets topiques de l'exposition des muqueuses peuvent être différents d'une préparation à l'autre. La solution orale SPORANOX est indiquée uniquement pour le traitement des candidoses buccales et/ou œsophagiennes.

Étant donné leurs propriétés pharmacocinétiques, les capsules SPORANOX ne sont pas recommandées comme traitement initial chez des patients présentant une mycose systémique pouvant mettre la vie en danger.

En cas de candidose systémique, si on soupçonne la présence de souches de *Candida* résistantes au fluconazole, on ne peut présumer que ces souches seront sensibles à l'itraconazole; par conséquent, il est recommandé d'évaluer leur sensibilité avant d'instaurer un traitement par l'itraconazole (voir [15 MICROBIOLOGIE](#), **Résistance et résistance croisée**).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), **Cancérogénicité** pour des informations sur les données obtenues chez les animaux.

Appareil cardiovasculaire

Dysrythmies cardiaques

Des cas de dysrythmies cardiaques constituant un danger de mort et des cas de mort subite se sont produits chez des patients traités par des médicaments comme la méthadone, le pimozide ou la quinidine en concomitance avec l'itraconazole et/ou d'autres inhibiteurs du CYP3A4.

L'administration concomitante de ces médicaments avec l'itraconazole est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 6).

Utilisation chez les patients atteints d'une maladie cardiaque sous-jacente

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

Les capsules SPORANOX ne doivent pas être administrées pour le traitement de l'onychomycose ou de la dermatomycose chez des patients présentant des signes de dysfonction ventriculaire telle que l'ICC ou des antécédents d'ICC. On ne doit pas prescrire les capsules SPORANOX pour d'autres indications chez des patients présentant des signes de dysfonction ventriculaire à moins que les avantages escomptés ne l'emportent très nettement sur les risques.

L'évaluation des avantages et des risques doit prendre en considération des facteurs tels que la gravité de l'indication, le schéma posologique (p. ex. la dose quotidienne totale) et les facteurs de risque d'ICC chez l'individu. Ces facteurs de risque comprennent les maladies cardiaques telles que la cardiopathie ischémique ou valvulaire, les pneumopathies marquées telles que la maladie pulmonaire obstructive chronique, ainsi que l'insuffisance rénale et d'autres troubles œdémateux. Ces patients doivent être informés des signes et symptômes de l'ICC et traités avec précaution. Ces signes et symptômes doivent faire l'objet d'une surveillance au cours du traitement. Si de tels signes ou symptômes apparaissent pendant le traitement, on doit cesser de prendre les capsules SPORANOX (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

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

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

Des cas d'ICC, d'œdème périphérique et d'œdème pulmonaire ont été signalés pendant la période postcommercialisation chez des patients traités pour l'onychomycose et/ou des infections fongiques systémiques (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des effets indésirables, comme des étourdissements, des troubles visuels et une perte auditive, ont été rapportés pendant le traitement par SPORANOX. Ces effets indésirables peuvent nuire à la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Fonction oto-rhino-laryngologique

Perte auditive

On a signalé une perte auditive transitoire ou permanente chez des patients sous traitement par itraconazole. Parmi ces rapports, plusieurs font état d'une administration concomitante - et contre-indiquée - de quinidine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antiarythmiques](#)). Bien qu'en général la perte auditive soit spontanément résolutive après l'arrêt du traitement, il est possible qu'elle persiste chez certains patients.

Appareil digestif

Utilisation chez les patients présentant une diminution de l'acidité gastrique

L'absorption de l'itraconazole provenant des capsules SPORANOX est réduite en présence d'une diminution de l'acidité gastrique. Chez les patients qui présentent une diminution de l'acidité gastrique, que ce soit en raison d'une maladie (p. ex. patients atteints d'achlorhydrie) ou de l'administration concomitante de certains médicaments (p. ex. patients atteints du sida traités avec des médicaments réduisant l'acidité gastrique), il est conseillé d'administrer les capsules SPORANOX avec une boisson acide (comme une boisson à base de cola non allégée en sucre). L'activité antifongique doit être surveillée, et la dose d'itraconazole doit être augmentée, au besoin (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

Toute administration de médicaments neutralisant l'acidité (p. ex. hydroxyde d'aluminium) doit se faire au moins deux heures après celle des capsules SPORANOX.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Le traitement avec les capsules SPORANOX est fortement déconseillé chez les patients ayant un taux élevé ou autre anomalie des enzymes hépatiques, une maladie hépatique active ou ayant présenté une hépatotoxicité avec d'autres médicaments, à moins qu'il ne s'agisse d'une situation grave ou menaçant le pronostic vital où les avantages escomptés l'emportent sur les risques. Il faut surveiller la fonction hépatique chez les patients présentant des anomalies

préexistantes de la fonction hépatique ou ayant des antécédents d'hépatotoxicité avec d'autres médicaments. En outre, une telle surveillance serait à envisager pour tous les patients recevant les capsules SPORANOX.

En cas d'apparition de signes ou symptômes pouvant indiquer une dysfonction hépatique, il faut interrompre le traitement immédiatement et pratiquer des examens de la fonction hépatique. Parmi ces signes et symptômes, on compte les suivants : fatigue inhabituelle, anorexie, nausées et/ou vomissements, ictère, douleurs abdominales, urine foncée ou selles claires (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'itraconazole se fixe fortement aux protéines plasmatiques.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole oral chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients atteints d'insuffisance hépatique traités par itraconazole. Dans un essai clinique mené auprès de patients atteints de cirrhose, la demi-vie terminale moyenne de l'itraconazole a augmenté de 131 %, et la C_{max} moyenne a diminué de 47 %. Lorsqu'on décide d'instaurer un traitement avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, il est recommandé de tenir compte de la demi-vie d'élimination prolongée de l'itraconazole observée dans l'essai clinique portant sur l'administration d'une dose orale unique d'itraconazole, sous forme de capsules, à des patients atteints de cirrhose (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), **Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Système immunitaire

Utilisation chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ou chez le patient neutropénique

Des études sur l'itraconazole chez des patients neutropéniques et des patients atteints du sida ont indiqué que leurs concentrations plasmatiques d'itraconazole sont plus faibles que celles des sujets en bonne santé (en particulier dans le cas de patients achlorhydriques). Il est donc recommandé de surveiller régulièrement les concentrations plasmatiques d'itraconazole et d'en ajuster la posologie selon la réponse clinique de ces patients, au besoin. Dans une des études, une concentration plasmatique d'itraconazole (mesurée par CLHP) supérieure à 250 ng/mL a été nécessaire pour assurer une prophylaxie antifongique chez des sujets neutropéniques.

Des concentrations plasmatiques insuffisantes ont été fréquemment observées chez les patients recevant un traitement antinéoplasique qui les prédisposait à une malabsorption orale prononcée et à des vomissements fréquents. Dans de tels cas, le traitement peut être accompagné d'antiémétiques, et il est particulièrement important de prendre les capsules SPORANOX avec des aliments.

On a rapporté un cas où la prise concomitante de didanosine a réduit l'absorption de l'itraconazole. On sait que les excipients utilisés dans la préparation de didanosine ont un effet antiacide et que l'absorption de l'itraconazole peut varier selon le degré d'acidité dans l'estomac; par conséquent, il est recommandé que l'administration des capsules SPORANOX précède d'au moins deux heures celle de la didanosine.

Les résultats d'une étude dans laquelle huit sujets infectés par le VIH étaient traités avec $8 \pm 0,4$ mg/kg/jour de zidovudine, avec ou sans administration de capsules SPORANOX à

100 mg deux fois par jour, ont montré que la pharmacocinétique de la zidovudine n'était pas modifiée par l'administration concomitante de capsules SPORANOX.

Chez les patients atteints du sida ayant reçu un traitement pour une mycose systémique, telle qu'une sporotrichose, une blastomycose ou une histoplasmosis, et qui présentent un risque de rechute, le médecin traitant doit évaluer le besoin de poursuivre un traitement d'entretien.

Surveillance et examens de laboratoire

Les concentrations plasmatiques entre trois et quatre heures après l'administration de l'itraconazole doivent être surveillées chez les patients nécessitant un traitement durant plus d'un mois, chez les patients atteints de mycoses systémiques et présentant des facteurs qui les prédisposent à une absorption réduite (p. ex. achlorhydrie, insuffisance rénale, neutropénie, sida) ou chez ceux qui prennent des médicaments risquant d'altérer l'absorption ou le métabolisme de l'itraconazole (p. ex. rifampicine ou phénytoïne).

À cause de la présence d'un métabolite actif, la surveillance des concentrations plasmatiques par des dosages biologiques indiquera des taux approximativement trois fois plus élevés que ceux qu'on obtiendrait par chromatographie liquide à haute performance, à moins que dans cette dernière méthode, les conditions du solvant ne soient ajustées de façon à permettre la détection simultanée de la molécule mère et de son métabolite (hydroxy-itraconazole).

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

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

Système nerveux

En cas de survenue d'une neuropathie potentiellement attribuable aux capsules SPORANOX, le traitement doit être interrompu.

Fonction rénale

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole oral chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'exposition à l'itraconazole pourrait être inférieure chez certains patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients, et un ajustement de la dose peut être envisagé (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), **Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

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

L'itraconazole ne peut pas être éliminé de l'organisme par hémodialyse.

Appareil respiratoire

Fibrose kystique

Chez les patients atteints de fibrose kystique, on a observé une variabilité des concentrations thérapeutiques d'itraconazole à une dose de solution orale d'itraconazole de 2,5 mg/kg deux fois par jour à l'état d'équilibre. Des concentrations à l'état d'équilibre > 250 ng/mL ont été atteintes chez environ 50 % des sujets de plus de 16 ans, mais chez aucun des sujets de moins de 16 ans. Si un patient ne répond pas au traitement avec les capsules SPORANOX, il faut envisager de le faire passer à un autre traitement.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les capsules SPORANOX ne doivent pas être administrées pour le traitement de l'onychomycose ou de dermatomycoses à des femmes enceintes ou envisageant une grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les capsules SPORANOX ne doivent pas être administrées pendant la grossesse, sauf en cas de danger mortel, lorsque les avantages thérapeutiques escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. L'itraconazole a produit des effets tératogènes (malformations squelettiques importantes et malformations secondaires des tissus mous) chez la rate gravide recevant des doses élevées (40 mg/kg/jour, cinq fois ou plus la dose maximale recommandée chez les êtres humains). Chez des souris gravides, l'itraconazole administré à forte dose (80 mg/kg/jour, 10 fois ou plus la dose maximale recommandée chez les êtres humains) a provoqué des cas d'encéphalocèle et/ou de macroglossie.

On ne doit pas administrer SPORANOX à une femme en mesure de concevoir pour le traitement de l'onychomycose ou de la dermatomycose à moins qu'elle n'utilise une méthode efficace de contraception et qu'elle ne commence le traitement le deuxième ou troisième jour après le début de sa menstruation.

Les femmes doivent éviter de devenir enceintes pendant le traitement par SPORANOX et pendant les deux mois suivant la fin du traitement. Les femmes en mesure de concevoir doivent toujours adopter une méthode contraceptive de barrière efficace en association avec d'autres méthodes de contraception, par exemple des contraceptifs oraux ou d'autres contraceptifs hormonaux (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'information sur l'utilisation de l'itraconazole pendant la grossesse est limitée. Lors de la surveillance en postcommercialisation, des cas d'anomalies congénitales ont été rapportés. Ces cas comprenaient des malformations du squelette, des voies génito-urinaires, cardiovasculaires et oculaires, ainsi que des malformations chromosomiques et des polymalformations. On n'a pas établi un rapport causal avec les capsules SPORANOX.

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'itraconazole passe dans le lait humain; il faut donc avertir les patientes de ne pas allaiter un enfant pendant qu'elles prennent des capsules SPORANOX.

7.1.3 Enfants et adolescents

L'efficacité et l'innocuité des capsules SPORANOX n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. Les capsules SPORANOX ne doivent pas être utilisées chez les patients pédiatriques, à moins que les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques.

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique concernant les patients pédiatriques. Un petit nombre de patients âgés de trois à seize ans ont reçu 100 mg/jour d'itraconazole pour le traitement d'une mycose systémique et aucun événement indésirable grave n'a été signalé. Des études toxicologiques ont montré que l'itraconazole, administré chez le rat, peut produire une toxicité osseuse. Bien qu'une telle toxicité n'ait pas été signalée chez les patients adultes, l'effet à long terme de l'itraconazole chez l'enfant est inconnu (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

SPORANOX a été associé à de rares cas d'hépatotoxicité grave (y compris des cas d'insuffisance hépatique et de mort). Certains de ces patients n'avaient pas d'antécédents de troubles hépatiques ou de maladies sous-jacentes graves. Si on remarque l'apparition de signes ou de symptômes cliniques qui correspondent à ceux des troubles hépatiques, il faut interrompre le traitement et procéder à des examens de la fonction hépatique. Avant d'envisager la reprise du traitement, on doit réévaluer les risques et les avantages de l'utilisation de SPORANOX (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**).

Les événements indésirables le plus souvent signalés avec l'utilisation de SPORANOX étaient d'origine gastro-intestinale : dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et constipation. D'autres événements indésirables ont été signalés très rarement (incidence < 1/10 000), y compris les suivants : hausse réversible du taux d'enzymes hépatiques, hépatite, trouble menstruel, étourdissements, réactions allergiques (telles que prurit, éruption cutanée, urticaire et œdème de Quincke), neuropathie périphérique, syndrome de Stevens-Johnson, alopecie, hypokaliémie, œdème, insuffisance cardiaque congestive et œdème pulmonaire.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Des événements indésirables sont survenus chez 7,8 % des patients soumis à un traitement de courte durée par des capsules SPORANOX. Au cours d'un traitement prolongé chez des sujets

dont la majorité présentaient une maladie sous-jacente et recevaient plusieurs traitements concomitants, l'incidence d'événements indésirables a été plus élevée (20,6 %). Les événements indésirables les plus fréquents (signalés par au moins 1 % des patients) durant un traitement de courte ou de longue durée par les capsules SPORANOX sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Événements indésirables les plus fréquents (≥ 1 %) durant un traitement de longue durée par les capsules SPORANOX comparativement au traitement de courte durée

	Traitement de courte durée	Traitement de longue durée
Nombre total de patients	12 889	916
Système ^{1/} événement indésirable	Incidence (%)	
Gastro-intestinal¹	4,4	9,1
Nausées	1,6	2,9
Dermatologique¹	0,8	4,5
Éruption cutanée	< 1,0	1,6
Prurit	< 1,0	1,3
Système nerveux central¹	2,1	4,3
Céphalées	1,0	1,1
Respiratoire¹	< 1,0	3,9
Hépatobiliaire¹	0,11	2,7
Divers¹	0,7	5,6
Œdème	< 1,0	1,0

1. Ces taux représentent le taux global de tous les types d'événements indésirables signalés pour le système en question.

Pour les 834 patients participant aux essais cliniques et suivant deux à quatre cycles de traitement d'une semaine, les événements indésirables le plus fréquemment signalés pendant le traitement et la période de suivi ont été : douleurs abdominales (1,9 %), nausées (1,6 %) et céphalées (1,3 %).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les événements indésirables suivants ont été signalés à une incidence supérieure à 0,5 % mais inférieure à 1 % durant un traitement de courte durée par les capsules SPORANOX :

Systèmes nerveux central et périphérique : étourdissements/lipothymie, vertige.

Gastro-intestinal : dyspepsie/épigastralgie/dérangement gastrique, douleur/gêne abdominale, vomissements, pyrosis, diarrhée, gastrite, flatulence/ballonnement, constipation, baisse de l'appétit, autres symptômes gastriques.

Ensemble de l'organisme : œdème, douleur, fatigue, fièvre.

Immunitaire : réaction allergique.

Psychiatrique : assoupissement/somnolence.

Peau : prurit, éruption cutanée.

Les événements indésirables suivants ont été signalés à une incidence supérieure à 0,5 % mais inférieure à 1 % durant un traitement prolongé par les capsules SPORANOX :

Cardiovasculaire : douleur thoracique, hypertension.

Systèmes nerveux central et périphérique : étourdissements.

Gastro-intestinal : vomissements, dyspepsie/épigastralgie, diarrhée, douleur abdominale.

Ensemble de l'organisme : douleur, fatigue, fièvre.

Hépatobiliaire : hausse du taux d'enzymes hépatiques, anomalies aux examens de la fonction hépatique, ictère, hépatite, cirrhose, dommages hépatocellulaires, anomalies de la fonction hépatique.

Métabolisme et nutrition : hypokaliémie.

Respiratoire : bronchite/bronchospasme, toux, dyspnée, rhinite, sinusite.

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Une hausse du taux d'enzymes hépatiques et la présence d'anomalies aux examens de la fonction hépatique ont été signalées à une fréquence peu élevée chez les patients traités par SPORANOX. Après la commercialisation du produit, on a signalé de très rares cas d'hypertriglycéridémie.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Affections hématologiques et du système lymphatique : granulocytopénie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie.

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

Infections et infestations : infection des voies respiratoires supérieures.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, hypomagnésémie.

Affections psychiatriques : état confusionnel.

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

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

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

Affections endocriniennes : pseudo-aldostéronisme.

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

Affections vasculaires : hypotension.

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

Affections gastro-intestinales : pancréatite, douleur abdominale, vomissements, dyspepsie, nausées, diarrhée, constipation, dysgueusie, trouble gastro-intestinal.

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

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

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

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, arthralgie.

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

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- SPORANOX en capsules est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la glycoprotéine P. L'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, causée par leur coadministration avec l'itraconazole, peut augmenter ou prolonger à la fois leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables de manière telle qu'une situation potentiellement grave pourrait survenir. La coadministration de certains substrats du CYP3A4 et des capsules SPORANOX est contre-indiquée. Par exemple, l'augmentation des concentrations plasmatiques de certains de ces médicaments peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT et des tachyarythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes, une arythmie potentiellement mortelle. Les médicaments dont l'administration est contre-indiquée en concomitance avec les capsules SPORANOX sont énumérés ci-dessous :
 - Méthadone, disopyramide, dronédarone, quinidine, ticagrélor, apixaban, rivaroxaban, isavuconazole, alcaloïdes de l'ergot, tels que la dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine), l'ergotamine, irinotécan, vénétoclax (pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphome à petits lymphocytes, durant la phase d'instauration et d'augmentation graduelle de la dose), lurasidone, pimozide, triazolam, asunaprévir (avec adjuvant), fêlodypine, ivabradine, ranolazine, éplérénone, dompéridone, naloxéol, lomitapide, lovastatine, simvastatine, fésotérodine (chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée à grave ou hépatique modérée à grave), solifénacine (chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ou hépatique modérée à grave), élétriptan, colchicine (chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique) et éliglustat.

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), Tableau 1; [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'itraconazole est fortement susceptible d'interagir avec d'autres médicaments. Les différents types d'interactions et les recommandations générales qui y sont associées sont décrits ci-dessous. De plus, une liste d'exemples de médicaments pouvant interagir avec l'itraconazole, organisée par classes pharmacologiques (afin d'en faciliter la consultation), est présentée au Tableau 6.

L'itraconazole est principalement métabolisé par le CYP3A4. Les autres substances qui empruntent cette voie métabolique ou modifient l'activité du CYP3A4 peuvent influencer sur le profil pharmacocinétique de l'itraconazole. La coadministration d'itraconazole avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut réduire la biodisponibilité de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole à un point tel que l'efficacité peut être réduite. La coadministration avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut augmenter la biodisponibilité de l'itraconazole et entraîner une amplification ou une prolongation des effets pharmacologiques de l'itraconazole.

Chez les sujets qui présentent une diminution de l'acidité gastrique, l'absorption de l'itraconazole provenant de capsules est réduite. Les médicaments qui réduisent l'acidité gastrique nuisent à l'absorption de l'itraconazole provenant des capsules d'itraconazole. Afin de contrer cet effet, il est recommandé d'administrer les capsules d'itraconazole avec une boisson acide (comme une boisson à base de cola non allégée en sucre) en cas d'administration concomitante avec des médicaments réduisant l'acidité gastrique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Appareil digestif**).

L'itraconazole et son métabolite majeur, l'hydroxy-itraconazole, sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4. L'itraconazole est un inhibiteur de la glycoprotéine P et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), des protéines de transport des médicaments. L'itraconazole peut inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et peut aussi inhiber le transport des médicaments par la glycoprotéine P et/ou par la BCRP, ce qui peut causer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et/ou de leurs métabolites actifs lorsqu'ils sont administrés avec l'itraconazole. Ces concentrations plasmatiques élevées pourraient intensifier ou prolonger les effets thérapeutiques et indésirables de ces médicaments. Avec certains médicaments, la coadministration d'itraconazole peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du médicament ou de son fragment actif, ce qui peut se traduire par une baisse d'efficacité du médicament.

Après l'arrêt du traitement médical par l'itraconazole, les concentrations plasmatiques diminuent et tombent sous la limite de détection en 7 à 14 jours, dépendant de la dose et de la durée du traitement. Chez les patients atteints de cirrhose hépatique ou chez les sujets qui reçoivent un inhibiteur du CYP3A4, la baisse des concentrations plasmatiques est plus lente. Il est particulièrement important d'en tenir compte lors de l'instauration d'un traitement avec des médicaments dont le métabolisme est affecté par l'itraconazole.

Les recommandations générales suivantes s'appliquent, à moins d'indication contraire dans le Tableau 6.

- « **CONTRE-INDIQUÉ** » : Le médicament ne doit, en aucune circonstance, être administré avec l'itraconazole. Cette recommandation s'applique :
 - aux substrats du CYP3A4 qui, lorsque leurs concentrations plasmatiques sont accrues, peuvent amplifier ou prolonger les effets thérapeutiques et/ou indésirables à un point tel qu'une situation potentiellement grave pourrait survenir (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- « **NON RECOMMANDÉ** » : Il est recommandé d'éviter l'emploi du médicament, à moins que les bienfaits thérapeutiques l'emportent sur les risques potentiellement accrus. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller l'état clinique du patient et d'adapter la posologie de l'itraconazole et/ou du médicament coadministré, si cela est jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Cette recommandation s'applique :
 - aux inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4. L'administration de ces médicaments est déconseillée à compter de deux semaines avant et durant le traitement par l'itraconazole.
 - aux substrats du CYP3A4, de la glycoprotéine P ou de la BCRP pour lesquels une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques expose le patient à un risque important. L'administration de ces médicaments est déconseillée durant le traitement par l'itraconazole et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement.
- « **UTILISER AVEC PRUDENCE** » : Une surveillance étroite est recommandée lorsque le médicament est administré en concomitance avec l'itraconazole. En cas de

coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près et d'adapter la posologie de l'itraconazole et/ou du médicament coadministré, si cela est jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Cette recommandation s'applique :

- aux médicaments qui réduisent l'acidité gastrique (capsules d'itraconazole seulement);
- aux inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4;
- aux substrats du CYP3A4, de la glycoprotéine P ou de la BCRP pour lesquels une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques expose le patient à un risque d'importance sur le plan clinique.

La liste d'exemples de médicaments pouvant interagir avec les capsules SPORANOX présentée dans le tableau ci-dessous n'est pas exhaustive et par conséquent, il faut consulter la monographie de chaque médicament coadministré avec l'itraconazole pour obtenir les renseignements relatifs aux voies métabolique et d'interaction ainsi qu'aux risques et aux mesures particulières à prendre dans les cas d'administration concomitante. La sélection des médicaments figurant dans ce tableau repose sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou encore sur des interactions possibles compte tenu du mécanisme d'interaction. Cette liste n'est pas exhaustive.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 6 : Exemples de médicaments pouvant interagir avec les capsules SPORANOX

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
Alpha-bloquants		
Alfuzosine Silodosine Tamsulosine	Alfuzosine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Silodosine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Tamsulosine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	NON RECOMMANDÉES au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'alfuzosine, la silodosine ou la tamsulosine ⁴ .
Analgésiques		
Alfentanil Buprénorphine (i.v. et sublinguale) Oxycodone Sufentanil	Alfentanil, ASC (↑↑ à ↑↑↑↑) ² Buprénorphine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Oxycodone, C _{max} ↑, ASC ↑↑ Augmentation des concentrations du sufentanil (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'analgésique ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'alfentanil, de buprénorphine, d'oxycodone ou de sufentanil.
Fentanyl	Fentanyl i.v., ASC (↑↑) ² Augmentation des concentrations du fentanyl lorsqu'administré sous d'autres formes (ampleur inconnue) ^{2,3}	NON RECOMMANDÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au fentanyl ⁴ .
Méthadone	(R)-méthadone, C _{max} (↑), ASC (↑) ²	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la méthadone et pouvant mettre la vie du patient en

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
		danger, p. ex. dépression respiratoire, prolongation de l'intervalle QT et TdP.
Antiarythmiques		
Digoxine	Digoxine, C _{max} ↑, ASC ↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la digoxine. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de digoxine ⁴ .
Disopyramide	Augmentation des concentrations du disopyramide (↑↑) ^{2,3}	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au disopyramide, p. ex. arythmies graves, y compris des TdP.
Dronédarone	Dronédarone, C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la dronédarone, p. ex. prolongation de l'intervalle QT et décès d'origine cardiovasculaire.
Quinidine	Quinidine, C _{max} ↑, ASC ↑↑	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la quinidine, p. ex. prolongation de l'intervalle QT, TdP, hypotension, confusion et délire.
Antibactériens		
Ciprofloxacine Érythromycine	Itraconazole, C _{max} ↑, ASC ↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole.
Clarithromycine	Augmentation des concentrations de la clarithromycine (ampleur inconnue) ^{2,3} Itraconazole, C _{max} ↑, ASC ↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou à la clarithromycine ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole et/ou de la clarithromycine.
Isoniazide Rifampicine	Isoniazide : concentration de l'itraconazole (↓↓↓) ^{2,3} Rifampicine : itraconazole, ASC ↓↓↓	NON RECOMMANDÉS à compter de 2 semaines avant et durant un traitement par l'itraconazole. L'efficacité de l'itraconazole pourrait être réduite.
Rifabutine	Augmentation des concentrations de la rifabutine (ampleur inconnue) ^{2,3} Itraconazole : C _{max} ↓↓, ASC ↓↓	NON RECOMMANDÉE à compter de 2 semaines avant et durant un traitement par l'itraconazole, puis pendant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement. L'efficacité de l'itraconazole pourrait être réduite, et le risque de réactions

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
		indésirables associées à la rifabutine pourrait être accru ⁴ .
Anticoagulants et antiplaquettaires		
Vorapaxar	Vorapaxar, C _{max} (↑), ASC (↑) ²	NON RECOMMANDÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au vorapaxar ⁴ .
Édoxaban	Édoxaban C _{max} (↑), ASC (↑) ²	NON RECOMMANDÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'édoxaban ⁴ . Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée, il est recommandé de réduire la dose d'édoxaban.
Coumarines (p. ex. warfarine) Cilostazol	Augmentation des concentrations des coumarines (p. ex. warfarine) (ampleur inconnue) ^{2,3} Cilostazol, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées aux coumarines ou au cilostazol. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de coumarines ou de cilostazol ⁴ .
Dabigatran	Dabigatran, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au dabigatran. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de dabigatran ⁴ .
Ticagrélor	Ticagrélor, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au ticagrélor, p. ex. saignements.
Apixaban Rivaroxaban	Apixaban, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Rivaroxaban, C _{max} (↑), ASC (↑ à ↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'apixaban ou au rivaroxaban ⁴ .
Anticonvulsivants		
Carbamazépine	Concentrations de la carbamazépine (↑) ^{2,3} Concentrations de l'itraconazole (↓↓) ^{2,3}	NON RECOMMANDÉE à compter de 2 semaines avant et durant un traitement par l'itraconazole, puis pendant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement. L'efficacité de l'itraconazole pourrait être réduite, et le risque de réactions indésirables associées à la carbamazépine pourrait être accru ⁴ .
Phénobarbital Phénytoïne	Phénobarbital : concentrations de l'itraconazole (↓↓↓) ^{2,3} Phénytoïne : itraconazole, ASC ↓↓↓	NON RECOMMANDÉS à compter de 2 semaines avant et durant le traitement

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
		par l'itraconazole. L'efficacité de l'itraconazole pourrait être réduite.
Antidiabétiques		
Répaglinide Saxagliptine	Répaglinide, C _{max} ↑, ASC ↑ Saxagliptine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au répaglinide ou à la saxagliptine. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de répaglinide ou de saxagliptine ⁴ .
Anthelminthiques, antifongiques et antiprotozoaires		
Quinine	Quinine, C _{max} ↔, ASC ↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la quinine ⁴ . Consulter la monographie pour connaître les mesures particulières à prendre.
Isavuconazole	Isavuconazole C _{max} (↔), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'isavuconazole telles que des effets indésirables hépatiques, des réactions d'hypersensibilité, une toxicité embryofœtale et des troubles cardiaques, y compris un raccourcissement de l'intervalle QTc.
Praziquantel	Praziquantel, C _{max} (↑↑), ASC (↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au praziquantel. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de praziquantel ⁴ .
Antihistaminiques		
Bilastine Ébastine Rupatadine	Bilastine, C _{max} (↑↑), ASC (↑) ² Ébastine, C _{max} ↑↑, ASC ↑↑↑ Augmentation des concentrations de la rupatadine (↑↑↑↑) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la bilastine, à l'ébastine ou à la rupatadine ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de bilastine, d'ébastine ou de rupatadine.
Antimigraineux		
Élétriptan	Élétriptan, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. L'administration concomitante d'élétriptan et de SPORANOX peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques d'élétriptan et causer des événements indésirables graves.

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
Alcaloïdes de l'ergot (p. ex. dihydroergotamine, ergométrine (ergonovine), ergotamine)	Augmentation des concentrations des alcaloïdes de l'ergot (ampleur inconnue) ^{2,3}	CONTRE-INDIQUÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées aux alcaloïdes de l'ergot, p. ex. ergotisme.
Antinéoplasiques		
Bortézomib Brentuximab védotine Busulfan Erlotinib Géfitinib Imatinib Ixabépilone Nintédanib Pémigatinib Ponatinib Ruxolitinib Sonidégib Trétinoïne (orale) Vandétanib	Bortézomib, ASC (↑) ² Brentuximab védotine, ASC (↑) ² Busulfan, C _{max} ↑, ASC ↑ Erlotinib, C _{max} (↑↑), ASC (↑) ² Géfitinib, C _{max} ↑, ASC ↑ Imatinib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Ixabépilone, C _{max} (↔), ASC (↑) ² Nintédanib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Pémigatinib, C _{max} ↑, ASC ↑ Ponatinib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Ruxolitinib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Sonidégib C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Trétinoïne C _{max} (↑), ASC (↑) ² Vandétanib, C _{max} ↔, ASC ↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au médicament antinéoplasique ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de l'antineoplasique.
Idélalisib	Idélalisib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Augmentation des concentrations sériques de l'itraconazole (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou à l'idélalisib ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole et/ou d'idélalisib.
Axitinib Bosutinib Cabazitaxel Cabozantinib Céritinib Cobimétinib Crizotinib Dabrafénib Dasatinib Docétaxel Entrectinib Glasdégib Ibrutinib Lapatinib Nilotinib Olaparib Pazopanib Sunitinib Talazoparib Trabectédine	Axitinib, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Bosutinib, C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑) ² Cabazitaxel, C _{max} (↔), ASC (↔) ² Cabozantinib C _{max} (↔), ASC (↑) ² Céritinib, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Cobimétinib, C _{max} ↑↑, ASC ↑↑↑ Crizotinib, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Dabrafénib, ASC (↑) ² Dasatinib, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Docétaxel, ASC (↔ à ↑↑) ² Entrectinib, C _{max} ↑, ASC ↑↑↑ Glasdégib C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Ibrutinib, C _{max} (↑↑↑↑), ASC (↑↑↑↑) ² Lapatinib, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Nilotinib, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Olaparib, C _{max} ↑, ASC ↑↑ Pazopanib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Sunitinib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Talazoparib C _{max} ↑, ASC ↑ Trabectédine, C _{max} (↑), ASC (↑) ²	NON RECOMMANDÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au médicament antinéoplasique ⁴ . Commentaire additionnel : Dans le cas du cabazitaxel, même si la variation des paramètres pharmacocinétiques n'était pas statistiquement significative, une grande variabilité des résultats a été observée dans une étude d'interactions médicamenteuses à faible dose avec le kétoconazole. Pour ce qui est de l'entrectinib, consulter la monographie pour connaître les mesures particulières à prendre.

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
Trastuzumab emtansine Alcaloïdes de la pervenche	Augmentation des concentrations du trastuzumab emtansine (ampleur inconnue) ^{2,3} Augmentation des concentrations des alcaloïdes de la pervenche (ampleur inconnue) ^{2,3}	Pour ce qui est de l'ibrutinib, consulter la monographie pour connaître les mesures particulières à prendre.
Régorafénib	Régorafénib, ASC (↓↓ estimée à partir du fragment actif) ²	NON RECOMMANDÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. L'efficacité du régorafénib pourrait être réduite.
Irinotécan	Augmentation des concentrations de l'irinotécan et de son métabolite actif (ampleur inconnue) ^{2,3}	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'irinotécan, p. ex. diarrhée et myélosuppression pouvant mettre la vie du patient en danger.
Vénétoclax	Vénétoclax C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphome à petits lymphocytes, durant la phase d'instauration et d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax. NON RECOMMANDÉ dans les autres cas au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement ⁴ .
Antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques		
Alprazolam Aripiprazole Brotizolam Buspirone Halopéridol Midazolam (i.v.) Péropirone Quétiapine Rameltéon Rispéridone Zopiclone	Alprazolam, C _{max} ↔, ASC ↑↑ Aripiprazole, C _{max} ↑, ASC ↑ Brotizolam, C _{max} ↔, ASC ↑↑ Buspirone, C _{max} ↑↑↑↑, ASC ↑↑↑↑ Halopéridol, C _{max} ↑, ASC ↑ Augmentation des concentrations du midazolam (i.v.) ↑↑ ³ Péropirone, C _{max} ↑↑↑, ASC ↑↑↑ Quétiapine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ² Rameltéon, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Augmentation des concentrations de la rispéridone ↑ ³ Zopiclone, C _{max} ↑, ASC ↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au médicament antipsychotique, anxiolytique ou hypnotique ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de ces médicaments.
Lurasidone	Lurasidone, C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la lurasidone, p. ex. hypotension, collapsus circulatoire,

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
		symptômes extrapyramidaux graves, crises convulsives.
Pimozide	Pimozide, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au pimozide, p. ex. arythmies cardiaques possiblement associées à une prolongation de l'intervalle QT et à des TdP.
Triazolam	Triazolam, C _{max} ↑ à ↑↑, ASC ↑↑ à ↑↑↑↑	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au triazolam, p. ex. crises convulsives, dépression respiratoire, œdème de Quincke, apnée et coma.
Antiviraux		
Asunaprévir (avec adjuvant)	Asunaprévir, C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ , consulter la monographie de produit du médicament antiviral pour les mesures particulières à prendre.
Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)	Augmentation des concentrations du ténofovir (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , cependant, consulter la monographie du médicament antiviral pour connaître les mesures particulières à prendre.
Cobicistat	Augmentation des concentrations du cobicistat (ampleur inconnue) ^{2,3} Augmentation des concentrations de l'itraconazole (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole.
Daclatasvir	Daclatasvir, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au daclatasvir ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de daclatasvir.
Darunavir (avec adjuvant) Fosamprénavir (potentialisé par le ritonavir)	Darunavir potentialisé par le ritonavir : itraconazole, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Fosamprénavir potentialisé par le ritonavir : itraconazole, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole.
Elvitégravir (avec adjuvant)	Eltivégravir, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Augmentation des concentrations de l'itraconazole (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou à l'elvitégravir (potentialisé par le ritonavir) ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole; consulter la

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
		monographie de l'élvitégravir pour connaître les mesures particulières à prendre.
Éfavirenz Névirapine	Éfavirenz : itraconazole, C_{max} ↓, ASC ↓ Névirapine : itraconazole, C_{max} ↓, ASC ↓↓	NON RECOMMANDÉS à compter de 2 semaines avant et durant le traitement par l'itraconazole. L'efficacité de l'itraconazole pourrait être réduite.
Elbasvir/Grazoprévir	Elbasvir C_{max} (↔), ASC (↑) ² Grazoprévir C_{max} (↔), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées aux médicaments coadministrés ⁴ . Consulter la monographie de l'association elbasvir/grazoprévir pour connaître les mesures particulières à prendre.
Glécaprévir/ Pibrentasvir	Glécaprévir C_{max} (↑↑), ASC (↑↑ à ↑↑↑) ² Pibrentasvir C_{max} (↔ à ↑), ASC (↔ à ↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées aux médicaments coadministrés ⁴ . Consulter la monographie de l'association glécaprévir/pibrentasvir pour connaître les mesures particulières à prendre.
Indinavir	Concentrations de l'itraconazole ↑ ³ Indinavir, C_{max} ↔, ASC ↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou à l'indinavir ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole et/ou d'indinavir.
Maraviroc	Maraviroc, C_{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de maraviroc.
Ritonavir	Itraconazole, C_{max} (↑), ASC (↑↑) ² Ritonavir, C_{max} (↔), ASC (↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou au ritonavir ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole; consulter la monographie du ritonavir pour connaître les mesures particulières à prendre.
Saquinavir	Saquinavir (sans adjuvant), C_{max} ↑↑, ASC ↑↑↑ Itraconazole (coadministré avec saquinavir et un adjuvant), C_{max} (↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou au saquinavir ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole; consulter la monographie du saquinavir pour connaître les mesures particulières à prendre.
Bêta-bloquants		
Nadolol	Nadolol, C_{max} ↑↑, ASC ↑↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au nadolol ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de nadolol.
Inhibiteurs calciques		

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
Diltiazem	Augmentation des concentrations du diltiazem et de l'itraconazole (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou au diltiazem ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole et/ou de diltiazem.
Féلودipine	Féلودipine, C _{max} ↑↑↑, ASC ↑↑↑	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la dihydropyridine, p. ex. hypotension et œdème périphérique.
Autres dihydropyridines Vérapamil	Augmentation des concentrations de la dihydropyridine (ampleur inconnue) ^{2,3} Augmentation des concentrations du vérapamil (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la dihydropyridine ou au vérapamil ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de dihydropyridine ou de vérapamil.
Médicaments cardiovasculaires		
Aliskirène Riociguat Sildénafil (hypertension pulmonaire) Tadalafil (hypertension pulmonaire)	Aliskirène, C _{max} ↑↑↑, ASC ↑↑↑ Riociguat, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Augmentation des concentrations du sildénafil ou du tadalafil (l'ampleur de l'augmentation est inconnue, mais elle pourrait être plus importante que celle qui figure dans la catégorie Médicaments urologiques) ^{2,3}	NON RECOMMANDÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement ⁴ . Risque accru de réactions indésirables associées au médicament cardiovasculaire.
Bosentan Guanfacine	Bosentan, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Guanfacine, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au bosentan ou à la guanfacine ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de bosentan ou de guanfacine.
Ivabradine	Ivabradine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'ivabradine, p. ex. fibrillation auriculaire, bradycardie, arrêt sinusal et bloc cardiaque.
Ranolazine	Ranolazine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la ranolazine, p. ex. prolongation de l'intervalle QT et insuffisance rénale.
Contraceptifs¹		

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
Diénogest Ulipristal	Diénogest, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Ulipristal, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au contraceptif ⁴ . Consulter la monographie du diénogest ou de l'ulipristal pour connaître les mesures particulières à prendre.
Diurétiques		
Éplérénone	Éplérénone, C _{max} (↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'éplérénone, p. ex. hyperkaliémie et hypotension.
Médicaments gastro-intestinaux		
Aprépitant Lopéramide Nétupitant	Aprépitant, ASC (↑↑↑) ² Lopéramide, C _{max} ↑↑, ASC ↑↑ Nétupitant C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'aprépitant, au lopéramide ou au nétupitant ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'aprépitant ou de lopéramide. Se référer à la monographie du nétupitant pour connaître les mesures précises à prendre.
Dompéridone	Dompéridone, C _{max} ↑↑, ASC ↑↑	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la dompéridone, p. ex. arythmies ventriculaires graves et décès subit d'origine cardiaque.
Médicaments qui réduisent l'acidité gastrique	Itraconazole : C _{max} ↓↓, ASC ↓↓	UTILISER AVEC PRUDENCE avec les médicaments qui réduisent l'acidité, p. ex. médicaments neutralisant l'acidité, comme l'hydroxyde d'aluminium, ou les supprimeurs de sécrétion d'acide, comme les antagonistes des récepteurs H ₂ et les inhibiteurs de la pompe à proton. En cas de traitement concomitant avec des médicaments neutralisant l'acidité (p. ex. hydroxyde d'aluminium), ceux-ci doivent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise des capsules SPORANOX (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Naloxéol	Naloxéol, C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au naloxéol, p. ex. symptômes de sevrage des opioïdes.

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Diminution de la colonisation par <i>S. boulardii</i> (ampleur inconnue)	NON RECOMMANDÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. L'efficacité de <i>S. boulardii</i> pourrait être réduite.
Immunosuppresseurs		
Budésônide Ciclésonide Cyclosporine Dexaméthasone Fluticasone Méthylprednisolone Tacrolimus Temsirolimus	Budésônide (inhalation), C _{max} ↑, ASC ↑↑ Augmentation des concentrations du budésônide (autres formes) (ampleur inconnue) ^{2,3} Ciclésonide (inhalation), C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Augmentation des concentrations de la cyclosporine (i.v.) ↔ à ↑ ³ Augmentation des concentrations de la cyclosporine (autres formes) (ampleur inconnue) ^{2,3} Dexaméthasone, C _{max} ↔ (i.v.) ↑ (orale), ASC ↑↑ (i.v., orale) Augmentation des concentrations de la fluticasone (inhalation) ↑↑ ³ Augmentation des concentrations de la fluticasone (nasale) (↑) ^{2,3} Méthylprednisolone (orale), C _{max} ↑ à ↑↑, ASC ↑↑ Méthylprednisolone (i.v.), ASC ↑↑ Augmentation des concentrations du tacrolimus (i.v.) ↑ ³ Tacrolimus (oral), C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Temsirolimus (i.v.), C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'immunosuppresseur ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de l'immunosuppresseur.
Évérolimus Sirolimus (rapamycine)	Évérolimus, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑↑) ² Sirolimus, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑↑) ²	NON RECOMMANDÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement ⁴ . Risque accru de réactions indésirables associées à l'évérolimus ou au sirolimus.
Régulateurs du métabolisme des lipides		
Atorvastatine	Atorvastatine, C _{max} ↔ à ↑↑, ASC ↑ à ↑↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'atorvastatine ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'atorvastatine.
Lomitapide	Lomitapide, C _{max} (↑↑↑↑), ASC (↑↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
		indésirables associées au lomitapide, p. ex. hépatotoxicité et réactions gastro-intestinales graves.
Lovastatine Simvastatine	Lovastatine, C _{max} ↑↑↑↑, ASC ↑↑↑↑ Simvastatine, C _{max} ↑↑↑↑, ASC ↑↑↑↑	CONTRE-INDIQUÉES au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la lovastatine ou à la simvastatine, p. ex. myopathie, rhabdomyolyse et anomalies des enzymes hépatiques.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens		
Méloxicam	Méloxicam, C _{max} ↓↓, ASC ↓	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de symptômes associés à la baisse d'efficacité du méloxicam. Il pourrait être nécessaire d'adapter la dose de méloxicam.
Médicaments respiratoires		
Salmétérol	Salmétérol, C _{max} (↑), ASC (↑↑↑↑) ¹	NON RECOMMANDÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au salmétérol ⁴ .
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques et apparentés		
Réboxétine Venlafaxine	Réboxétine, C _{max} (↔), ASC (↑) ² Venlafaxine, C _{max} (↑), ASC (↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la réboxétine ou à la venlafaxine ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de réboxétine ou de venlafaxine.
Médicaments urologiques		
Darifénacine Vardénafil	Darifénacine, C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑ à ↑↑↑↑) ² Vardénafil, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑↑) ²	NON RECOMMANDÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la darifénacine ou au vardénafil ⁴ .
Dutastéride Imidafénacine Oxybutynine Sildénafil (dysfonction érectile) Tadalafil (dysfonction érectile et hyperplasie bénigne de la prostate) Toltérodine	Augmentation des concentrations du dutastéride (ampleur inconnue) ^{2,3} Imidafénacine, C _{max} ↑, ASC ↑ Augmentation des concentrations de l'oxybutynine ↑ ³ Sildénafil, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑ à ↑↑↑↑) ² Tadalafil, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au médicament urologique ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose du médicament urologique. Consulter la monographie du dutastéride pour connaître les mesures particulières à prendre. (En ce qui concerne le sildénafil et le tadalafil, voir aussi les catégories Médicaments cardiovasculaires et Médicaments divers et autres substances du présent tableau.)

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
	Toltérodine, C_{max} (\uparrow à $\uparrow\uparrow$), ASC ($\uparrow\uparrow$) ² chez les ML par la voie du CYP2D6	
Fésotérodine	Fésotérodine, C_{max} ($\uparrow\uparrow$), ASC ($\uparrow\uparrow$) ²	<p>CONTRE-INDIQUÉE chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave ou une insuffisance hépatique modérée à grave, au cours d'un traitement par l'itraconazole et des 2 semaines suivant l'arrêt du traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la fésotérodine, p. ex. effets anticholinergiques graves.</p> <p>UTILISER AVEC PRUDENCE chez les autres patients : surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la fésotérodine⁴. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de la fésotérodine.</p>
Solifénacine	Solifénacine, C_{max} (\uparrow), ASC ($\uparrow\uparrow$) ²	<p>CONTRE-INDIQUÉE chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ou une insuffisance hépatique modérée à grave au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la solifénacine, p. ex. effets anticholinergiques et prolongation de l'intervalle QT.</p> <p>UTILISER AVEC PRUDENCE chez les autres patients, surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la solifénacine⁴. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de la solifénacine.</p>
Médicaments divers et autres substances		
Alitrétinoïne (orale) Cabergoline Cannabinoïdes Cinacalcet	Alitrétinoïne, C_{max} (\uparrow), ASC (\uparrow) ² Cabergoline, C_{max} ($\uparrow\uparrow$), ASC ($\uparrow\uparrow$) ² Augmentation des concentrations des cannabinoïdes, ampleur de l'augmentation inconnue, mais probablement ($\uparrow\uparrow$) ² Cinacalcet, C_{max} ($\uparrow\uparrow$), ASC ($\uparrow\uparrow$) ²	<p>UTILISER AVEC PRUDENCE, surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'alitrétinoïne, à la cabergoline, aux cannabinoïdes ou au cinacalcet. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'alitrétinoïne, de cabergoline, de cannabinoïdes ou de cinacalcet⁴.</p>
Colchicine	Colchicine, C_{max} (\uparrow), ASC ($\uparrow\uparrow$) ²	<p>CONTRE-INDIQUÉE chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la colchicine, p. ex. diminution du débit cardiaque, arythmies cardiaques, détresse respiratoire et aplasie médullaire.</p> <p>NON RECOMMANDÉE chez les autres patients, au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines</p>

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
		suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la colchicine ⁴ .
Éliglustat	MR par la voie du CYP2D6 : éliglustat C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Des augmentations plus importantes sont à prévoir chez les MI et les ML par la voie du CYP2D6 et lors de l'administration concomitante avec un inhibiteur du CYP2D6.	CONTRE-INDIQUÉ chez les MR par la voie du CYP2D6 qui reçoivent un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 et chez les MI et les ML par la voie du CYP2D6 au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru d'effets indésirables associés à l'éliglustat, p. ex. prolongation de l'intervalle PR ou QTc et/ou de la durée du complexe QRS, et arythmies cardiaques. UTILISER AVEC PRUDENCE chez les MR par la voie du CYP2D6, surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'éliglustat ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'éliglustat.
Alcaloïdes de l'ergot	Augmentation des concentrations des alcaloïdes de l'ergot (ampleur inconnue) ^{2,3}	CONTRE-INDIQUÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées aux alcaloïdes de l'ergot, p. ex. ergotisme (voir aussi la catégorie Antimigraineux du présent tableau).
Galantamine	Galantamine C _{max} (↑), ASC (↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la galantamine ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de galantamine.
Ivacaftor	Ivacaftor, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'ivacaftor ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'ivacaftor.
Lumacaftor/ivacaftor	Ivacaftor, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Lumacaftor, C _{max} (↔), ASC (↔) ² Diminution des concentrations de l'itraconazole, ampleur inconnue, mais probablement ↓↓↓	NON RECOMMANDÉS à compter de 2 semaines avant et durant un traitement par l'itraconazole, puis jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement. L'efficacité de l'itraconazole pourrait être réduite, et le risque de réactions indésirables associées à l'ivacaftor pourrait être accru ⁴ .
Antagonistes des récepteurs de la vasopressine		
Conivaptan Tolvaptan	Conivaptan, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑↑) ² Tolvaptan, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	NON RECOMMANDÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au conivaptan et au tolvaptan ⁴ .

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
Mozavaptan	Mozavaptan, C _{max} ↑, ASC ↑↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au mozavaptan ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de mozavaptan.

1. Les inhibiteurs du CYP3A4 (y compris l'itraconazole) peuvent entraîner l'augmentation des concentrations systémiques d'hormones contraceptives.
i.v. : intraveineux; MR : métaboliseurs rapides; MI : métaboliseurs intermédiaires, ML : métaboliseurs lents; TdP : torsades de pointes

Remarque :

Augmentation moyenne :

↑ : < 100 % (soit < 2 fois)

↑↑ : 100-400 % (soit ≥ 2 fois à < 5 fois)

↑↑↑ : 400-900 % (soit ≥ 5 fois à < 10 fois)

↑↑↑↑ : ≥ 10 fois

Diminution moyenne :

↓ : < 40 %

↓↓ : 40-80 %

↓↓↓ : > 80 %

Aucun effet :

Dans la colonne de l'effet (colonne du centre), le nom de la molécule mère est indiqué, même si l'effet est associé au fragment actif ou au métabolite actif d'un promédicament.

2. Dans le cas des médicaments pour lesquels les flèches sont entre parenthèses, l'évaluation repose sur le mécanisme d'interaction et les renseignements cliniques portant sur les interactions médicamenteuses avec le kétoconazole ou avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou des inhibiteurs de la glycoprotéine P ou de la BCRP, les techniques de modélisation, les rapports de cas et/ou les données *in vitro*. Dans le cas des autres médicaments, l'évaluation repose sur les renseignements cliniques portant sur les interactions médicamenteuses avec l'itraconazole.
3. On ne disposait pas de paramètres pharmacocinétiques.
4. Pour obtenir les renseignements sur les réactions indésirables associées aux médicaments, veuillez consulter la monographie correspondante.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les capsules SPORANOX doivent être prises immédiatement après un repas complet pour en favoriser l'absorption optimale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Des études *in vitro* ont montré que l'itraconazole inhibe la synthèse (qui dépend du cytochrome P450) de l'ergostérol, un constituant essentiel de la membrane cellulaire des levures et des champignons. Cette inhibition entraîne la détérioration des membranes, perturbe les activités enzymatiques et provoque une incoordination de la synthèse de la chitine, autant de facteurs qui contribuent à l'activité antifongique. Cette inhibition de la synthèse de l'ergostérol a été

attribuée à une interférence avec les réactions intervenant dans la suppression du groupe 14- α -méthyl du précurseur de l'ergostérol, le lanostérol. L'itraconazole a une très faible affinité pour les enzymes P450 des mammifères, par opposition aux enzymes P450 des champignons. L'itraconazole est fongitoxique pour les dermatophytes et les levures.

10.2 Pharmacodynamie

In vitro

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

À des concentrations allant jusqu'à 10^{-5} M, l'itraconazole n'a pas inhibé l'aromatisation de l'androstènedione en œstrogène par les microsomes du placenta humain, réaction dépendante du cytochrome P450.

In vivo

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

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

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

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

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

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

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

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

Chez 15 patients présentant une mycose systémique, on a évalué la fonction surrénalienne avant et après l'administration de 200 à 400 mg/jour d'itraconazole pendant $12,4 \pm 5$ (7 à 24) mois. On n'a observé aucune modification de la réponse du cortisol plasmatique à la stimulation par l'ACTH. Les taux moyens de testostérone n'étaient pas statistiquement différents chez ces patients avant et après la prise d'itraconazole. Toutefois, la réponse du cortisol chez un des huit patients traités par 600 mg/jour d'itraconazole pour une mycose systémique sévère ou réfractaire était affaiblie après un mois de traitement. La réduction de la dose à 400 mg/jour a été associée à la résolution des symptômes liés à une insuffisance surrénale et à une meilleure réponse du cortisol.

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

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

Pharmacodynamie animale

Dans des tests d'observation générale, la dose de 40 mg/kg, administrée par voie orale à des souris et injectée par voie intrapéritonéale chez des rats, n'a exercé aucune action sur le SNC. De plus, plusieurs actions périphériques (anticholinergique, antidiarrhéique, α_1 -adrénergique, myorelaxante, stimulante du type AAS) et actions non spécifiques (hypothermique, toxique) peuvent être exclues du profil d'activité de l'itraconazole.

L'itraconazole, à une dose orale de 40 mg/kg chez le rat, n'a eu aucun effet sur la consommation alimentaire conditionnée, l'excrétion fécale, l'élimination urinaire, la diarrhée induite par l'huile de ricin, le temps de retrait de la queue, l'arthrite causée par *Mycobacterium butyricum* (36 mg/kg dans les aliments) et l'intégrité de la muqueuse gastrique (40 mg/mL ou 100 mg/kg dans de l'HCl à 0,15 M). Chaque fois que des effets de l'itraconazole dissous dans du PEG 200 ont été observés, ils ont été identiques à ceux de l'excipient seul.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'itraconazole a été étudiée chez six sujets de sexe masculin volontaires et en santé ayant reçu une dose unique de 100 mg d'itraconazole sous forme de capsule de polyéthylène glycol, avec ou sans aliments, selon une méthodologie avec

permutation. Les mêmes sujets ont également reçu 50 mg ou 200 mg d'itraconazole avec des aliments selon une méthodologie avec permutation. Dans cette étude, seules les concentrations plasmatiques d'itraconazole ont été mesurées.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques pour l'itraconazole

	50 mg (nourris)	100 mg (nourris)	100 mg (à jeun)	200 mg (nourris)
C _{max} (ng/mL)	45 ± 16	132 ± 67	38 ± 20	289 ± 100
T _{max} (heures)	3,2 ± 1,3	4,0 ± 1,1	3,3 ± 1,0	4,7 ± 1,4
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	567 ± 264	1 899 ± 838	722 ± 289	5 211 ± 2 116

Les valeurs correspondent à la moyenne ± écart-type

Le fait de doubler la dose de SPORANOX augmente à peu près de trois fois la concentration plasmatique d'itraconazole.

Les valeurs figurant dans le Tableau 8 sont extraites d'une étude pharmacocinétique avec permutation au cours de laquelle 27 volontaires sains de sexe masculin ont pris une dose unique de 200 mg de SPORANOX en capsules avec ou sans aliments.

Tableau 8 : Étude pharmacocinétique de l'itraconazole avec permutation chez des volontaires sains de sexe masculin

	Itraconazole		Hydroxy-itraconazole	
	Nourris	À jeun	Nourris	À jeun
C _{max} (ng/mL)	239 ± 85	140 ± 65	397 ± 103	286 ± 101
T _{max} (heures)	4,5 ± 1,1	3,9 ± 1,0	5,1 ± 1,6	4,5 ± 1,1
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	3 423 ± 1 154	2 094 ± 905	7 978 ± 2 648	5 191 ± 2 489
t _½ (heures)	21 ± 5	21 ± 7	12 ± 3	12 ± 3

Les valeurs correspondent à la moyenne ± écart-type

Les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes dans les 15 jours suivant l'administration de doses orales de 50 à 400 mg par jour. Les valeurs présentées dans le Tableau 9 sont les données à l'état d'équilibre provenant d'une étude pharmacocinétique au cours de laquelle 27 volontaires sains de sexe masculin ont pris 200 mg de SPORANOX en capsules deux fois par jour (avec des aliments) pendant 15 jours.

Tableau 9 : Étude pharmacocinétique de l'itraconazole à l'état d'équilibre chez des volontaires sains de sexe masculin

	Itraconazole	Hydroxy-itraconazole
C _{max} (ng/mL)	2 282 ± 514	3 488 ± 742
C _{min} (ng/mL)	1 855 ± 535	3 349 ± 761
T _{max} (heures)	4,6 ± 1,8	3,4 ± 3,4
ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	22 569 ± 5 375	38 572 ± 8 450
t _½ (heures)	64 ± 32	56 ± 24

Les valeurs correspondent à la moyenne ± écart-type

Les résultats de l'étude pharmacocinétique semblent indiquer que l'itraconazole pourrait subir un métabolisme de saturation après l'administration de doses multiples.

Absorption : La pharmacocinétique de l'itraconazole après administration intraveineuse et sa biodisponibilité absolue à partir d'une solution orale ont été examinées dans le cadre d'une étude randomisée avec permutation portant sur six volontaires sains de sexe masculin. La clairance plasmatique totale a été en moyenne de 381 ± 95 mL/min et le volume apparent de

distribution a été en moyenne de 796 ± 185 litres. La biodisponibilité orale absolue de l'itraconazole a été de 55 %.

La biodisponibilité de l'itraconazole oral sous forme de capsules est maximale lorsque les capsules sont prises immédiatement après un repas complet.

L'absorption des capsules d'itraconazole est réduite chez les patients présentant une diminution de l'acidité gastrique, comme les sujets traités avec des médicaments connus pour être des supprimeurs de l'acide gastrique (p. ex. antagonistes des récepteurs H₂, inhibiteurs de la pompe à protons) ou chez les patients présentant une achlorhydrie causée par certaines maladies (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Appareil digestif** et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Chez ces sujets, l'absorption de l'itraconazole à jeun est augmentée lorsque les capsules SPORANOX sont administrées avec une boisson acide (comme une boisson à base de cola non allégée en sucre). Lorsque les capsules SPORANOX ont été administrées avec une boisson à base de cola non allégée en sucre à des sujets à jeun à raison d'une dose unique de 200 mg après un traitement préalable par la ranitidine, un antagoniste des récepteurs H₂, l'absorption de l'itraconazole s'est avérée comparable à celle observée lorsque les capsules SPORANOX étaient administrées seules (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'exposition à l'itraconazole est inférieure avec les capsules, comparativement à la solution orale, lorsque la même dose de médicament est administrée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Généralités**).

Distribution : Le taux de liaison aux protéines plasmatiques se situe à 99,8 % pour l'itraconazole et à 99,5 % pour l'hydroxy-itraconazole.

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

Métabolisme : L'itraconazole est fortement transformé dans le foie en un grand nombre de métabolites. Des études *in vitro* ont montré que le CYP3A4 est la principale enzyme participant au métabolisme de l'itraconazole. Le métabolite principal est l'hydroxy-itraconazole, dont l'activité antifongique *in vitro* est comparable à celle de l'itraconazole. Les concentrations antifongiques mesurées par dosage biologique étaient environ trois fois plus élevées que les taux mesurés par chromatographie liquide à haute performance. Les voies métaboliques principales ont été la scission du noyau dioxolane par oxydation, l'oxydation aliphatique au niveau du substituant 1-méthylpropyle, la N-désalkylation du substituant 1-méthylpropyle, la dégradation oxydative du noyau pipérazine et la scission du noyau triazolone.

Élimination : Dans la semaine qui a suivi l'administration d'une dose de solution orale, 35 % de la dose orale a été excrétée dans l'urine et 54 % dans les selles. L'excrétion rénale de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole, le métabolite actif, représente moins de 1 % d'une dose administrée par voie intraveineuse. Après l'administration d'une dose orale radio-marquée, l'itraconazole sous forme inchangée représente 3 à 18 % de la dose excrétée dans les selles.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients pédiatriques (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).
- **Personnes âgées** : Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).
- **Insuffisance hépatique** : Le métabolisme de l'itraconazole s'effectue principalement dans le foie. Les données pharmacocinétiques disponibles pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sont limitées à des sujets prenant une dose unique de 100 mg de SPORANOX en capsules. Une étude pharmacocinétique portant sur une seule dose de 100 mg d'itraconazole (une capsule à 100 mg) a été effectuée auprès de six sujets sains et 12 sujets cirrhotiques. On a noté une réduction statistiquement significative de la C_{max} moyenne (47 %; C_{max} moyenne pour les patients cirrhotiques : 87 ± 18 ng/mL, C_{max} moyenne pour les sujets sains : 164 ± 34 ng/mL) et une augmentation de la demi-vie d'élimination de l'itraconazole d'un facteur de 2 (37 ± 7 h et 16 ± 5 h, respectivement) chez les sujets cirrhotiques comparativement aux sujets sains. Cependant, l'exposition globale à l'itraconazole, basée sur l'ASC, a été comparable chez les patients cirrhotiques et les sujets sains (ASC moyenne chez les patients cirrhotiques : $1\,449 \pm 207$ ng.h/mL, ASC moyenne chez les sujets sains : $1\,856 \pm 388$ ng.h/mL). On ne dispose pas de données sur l'emploi de l'itraconazole à long terme chez les patients cirrhotiques. Il faut surveiller de près les patients présentant une dysfonction hépatique qui prennent de l'itraconazole. Avant d'instaurer un traitement avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, il faut tenir compte de la prolongation de la demi-vie d'élimination de l'itraconazole qui a été observée chez les patients cirrhotiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).
- **Insuffisance rénale** : Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)). Les données pharmacocinétiques disponibles pour les patients atteints d'insuffisance rénale sont limitées à des sujets prenant une dose unique de 200 mg de SPORANOX en capsules. Une étude pharmacocinétique portant sur une seule dose de 200 mg d'itraconazole (quatre capsules à 50 mg) a été effectuée auprès de trois groupes de patients atteints d'insuffisance rénale (urémie : n = 7; hémodialyse : n = 7; dialyse péritonéale continue ambulatoire : n = 5). Les paramètres pharmacocinétiques moyens \pm É-T sont résumés ci-dessous.

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques moyens chez des patients atteints d'insuffisance rénale recevant une dose unique de 200 mg d'itraconazole par voie orale

Groupe de patients (n)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	ASC _{0-8h} (ng.h/mL)
Urémie (7)	4,0 ± 1,2	213 ± 178	1 026 ± 819
Hémodialyse			
Sans dialyse (7)	4,7 ± 1,4	140 ± 119	634 ± 507
Sous dialyse (7)	4,1 ± 0,9	113 ± 83	507 ± 371
DPCA (5)	4,4 ± 2,2	77 ± 29	325 ± 107

Les profils de concentration plasmatique en fonction du temps ont montré une grande variabilité d'un sujet à l'autre dans les trois groupes. Chez les sujets urémiques (Cl_{Cr} moyenne de 13 mL/min/1,73 m²), les concentrations plasmatiques moyennes et l'exposition globale, basée sur l'ASC_∞, ont été légèrement réduites par rapport aux valeurs observées chez les sujets sains dans le cadre d'une étude précédente (ASC_∞ = 3 454 ± 3 132 p/r à 4 161 ± 1 949 ng.h/mL chez les patients urémiques et les sujets sains, respectivement). Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC_{0-8h} étaient moins élevées de 30 à 40 % chez les patients sous hémodialyse les jours où ils ne subissaient pas de dialyse par rapport à celles observées chez les patients urémiques (voir le Tableau 10), et ont baissé encore de 10 à 20 % les jours de dialyse. Chez les patients sous DPCA, les valeurs de la C_{max} et de l'ASC_{0-8h} étaient réduites d'un tiers par rapport à celles observées chez les patients urémiques non dialysés.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration à long terme de l'itraconazole chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La dialyse n'exerce aucun effet sur la demi-vie ou la clairance de l'itraconazole ou de l'hydroxy-itraconazole (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Chez les patients atteints d'insuffisance rénale](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les capsules SPORANOX doivent être conservées à température ambiante (15 à 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité. Garder hors de la portée des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

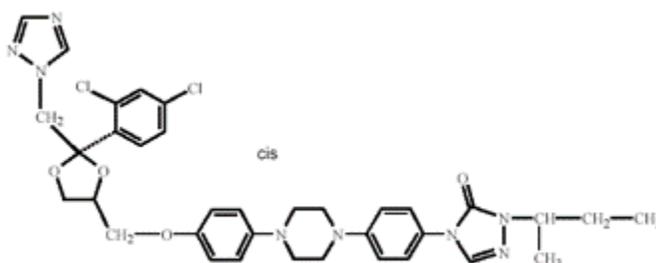
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune : itraconazole

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄, 705,64

Formule développée :



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

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

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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Les données d'étude clinique sur lesquelles repose l'indication originale ne sont pas disponibles car ces renseignements ne peuvent pas être consultés.

15 MICROBIOLOGIE

L'itraconazole est un antifongique triazolé actif administré par voie orale qui agit contre une grande variété de champignons et de levures *in vitro*.

L'itraconazole montre *in vitro* une activité contre les éléments suivants : *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., y compris *H. capsulatum*,

Paracoccidioides brasiliensis, *Talaromyces marneffeii*, *Sporothrix schenckii* et *Trichosporon*, *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporium* spp., *Pseudallescheria boydii* et *Trichophyton* spp.

La CMI₉₀ pour la majorité des champignons pertinents au point de vue médical varie de 0,1 à 1 µg/mL, alors que l'activité fongicide est obtenue à des concentrations plus élevées (10 µg/mL). L'activité *in vitro* de l'hydroxy-itraconazole (le seul métabolite actif) est comparable à celle de l'itraconazole *in vitro*.

Pour des renseignements sur les concentrations minimales inhibitrices critiques pour l'itraconazole établies en utilisant la méthode de l'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), veuillez consulter le site :

<https://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals>

Les résultats *in vitro* varient considérablement selon le milieu de culture, la quantité de l'inoculum, les conditions d'incubation, etc., de sorte que la plupart des champignons manifestent une plus grande sensibilité apparente à l'itraconazole *in vivo*.

Les principaux types de champignons sur lesquels l'itraconazole n'exerce pas d'effet inhibiteur sont : *Zygomycetes* (p. ex. espèces de *Rhizopus*, de *Rhizomucor*, de *Mucor* et d'*Absidia*), espèces de *Fusarium*, de *Scedosporium* et de *Scopulariopsis*.

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

L'activité *in vivo* suivante de l'itraconazole oral a été observée dans des modèles expérimentaux de mycoses systémiques chez des animaux.

Tableau 11 : Activité *in vivo* de l'itraconazole oral

Infection	Animal	Délai/ Durée ¹ (jours)	% d'animaux répondant à la posologie indiquée (mg/kg/jour)								Réponse
			1,25	2,5	5	10	20	40	80	160	
Candidose	Cobaye	0/14	27		96						Culture rénale négative Ont survécu 21 jours Culture rénale négative
	Rat	0/3		100							
	Lapin	+1/7						86 ²			
Aspergillose	Cobaye	0/14			83	75					Ont survécu 28 jours Ont survécu 28 jours Ont survécu 28 jours Ont survécu 28 jours Culture rénale négative Guérison
	Cobaye	+0/14			50	83					
	Cobaye IC ⁴	0/28			100						
	Cobaye IC ⁴	+1/28			80						
	Souris	0/5							47		
	Lapin ³	+3/14			100						

Infection	Animal	Délai/ Durée ¹ (jours)	% d'animaux répondant à la posologie indiquée (mg/kg/jour)								Réponse	
			1,25	2,5	5	10	20	40	80	160		
Cryptococcose	Cobaye	+3/35				88	100					Culture négative (LCR exclu) Culture LCR négative Culture LCR négative
	Souris	0/14								53		
	Lapin	+4/14							73 ²			
Sporotrichose	Cobaye	0/28					80	100				Guérison
Histoplasmose	Cobaye	0/14				63		100				Guérison
Coccidioïdo- mycose	Rat	- 3/14					100 ⁵					Culture pulmonaire négative Culture pulmonaire négative
	Rat	+7/14					80 ⁵					
Paracoccidioï- domycose	Souris	0/28				100						Ont survécu 28 jours

1. Délai entre l'apparition de l'infection et le début du traitement/durée du traitement
2. 200 mg administrés à chaque animal, ce qui équivaut à peu près à 80 mg/kg/jour
3. Itraconazole administré par voie intraveineuse
4. IC = immunocompromis par du cyclophosphamide, des corticostéroïdes ou de la chlorméthine
5. Posologie réelle de 16 mg/kg/jour

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

Résistance et résistance croisée

Des isolats de plusieurs espèces de champignons (y compris d'*Aspergillus fumigatus*) ayant une sensibilité diminuée à l'itraconazole ont été isolés *in vitro* à partir d'échantillons de patients recevant un traitement prolongé. La résistance aux dérivés azolés semble se développer lentement et est souvent le résultat de plusieurs mutations génétiques. Les mécanismes qui ont été décrits font état d'une surexpression d'ERG11, qui code pour l'enzyme cible 14 α -déméthylase, de mutations ponctuelles d'ERG11, qui diminuent l'affinité pour la cible, et/ou d'une surexpression du transporteur, qui entraîne une augmentation de l'efflux.

Une résistance croisée entre des agents de la classe des dérivés azolés a été observée avec *Candida* spp.; la découverte d'une résistance croisée dépend d'un certain nombre de facteurs, y compris de l'espèce évaluée, de ses antécédents cliniques, des composés azolés particuliers comparés et du type de test de sensibilité qui est effectué.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Les DL₅₀ de l'itraconazole, 14 jours après l'administration, étaient les suivantes :

Tableau 12 : DL₅₀ de l'itraconazole 14 jours après l'administration

VOIE D'ADMINISTRATION	ESPÈCE	NOMBRE ET SEXE DES ANIMAUX	DL ₅₀ EN MG/KG (LIMITES)
Orale	Souris	60 M et F	> 320

VOIE D'ADMINISTRATION	ESPÈCE	NOMBRE ET SEXE DES ANIMAUX	DL ₅₀ EN MG/KG (LIMITES)
	Rat	60 M et F	> 320
	Cobaye	60 M et F	> 160
	Chien (beagle)	18 M et F	> 200
Intraveineuse	Souris	80 M et F	46,4 (35,5 à 60,6)
	Rat	40 M	46,4 (35,5 à 60,6)
	Rat	40 F	40,0 (30,6 à 52,3)

Les signes de toxicité après administration orale ont été : ptosis, sédation, hypotonie, tremblements, hypothermie, ataxie, diarrhée, perte du réflexe de redressement, horripilation, exophtalmie, convulsions chez les rongeurs, ainsi que vomissements, léchage et légère diarrhée chez les chiens.

Les signes suivant l'administration intraveineuse ont été semblables à ceux qui sont survenus après l'administration orale, avec en plus de la dyspnée chez les rongeurs.

Dans les études sur l'administration orale chez les rongeurs, des troubles au niveau du SNC et de l'appareil digestif de même que des morts sont également survenus chez les animaux traités par le polyéthylène glycol et ayant reçu le volume maximal toléré (20 mL/kg de poids corporel). Cette toxicité liée au PEG n'a pas été observée chez les souris et les cobayes recevant 10 mL/kg de poids corporel, et a été moins grave chez les rats recevant 10 mL/kg de poids corporel.

L'autopsie n'a révélé aucune modification macroscopique systématique reliée au médicament.

Toxicité à long terme

Rats : 3 mois

Dans une étude de toxicité d'une durée de trois mois, de l'itraconazole a été administré par voie orale (gavage) à raison de 10, 40 ou 160 mg/kg à des groupes de rats Wistar (20 mâles et 20 femelles pour chaque dose). On a observé des signes cliniques de troubles gastro-intestinaux (diarrhée) et des morts (12/40 reliées au médicament : 8 femelles, 4 mâles) chez les rats recevant 160 mg/kg/jour. Parmi les autres modifications constatées, citons une diminution de la consommation alimentaire et du gain pondéral; une hausse des taux sériques de cholestérol et de glucose; un grossissement des surrénales accompagné d'une augmentation de l'accumulation de graisse et d'une accumulation de matières protéiques dans les macrophages.

Des changements histologiques semblables mais moins marqués sont survenus chez les rats ayant reçu 40 mg/kg/jour par voie orale, mais aucune anomalie liée au médicament n'a été décelée au niveau des paramètres cliniques ou hématologiques, de la consommation alimentaire ou du poids corporel. Les anomalies de biochimie sérique se sont limitées à une hausse du taux de cholestérol chez les rats ayant reçu 10 ou 40 mg/kg/jour.

Rats : 3 mois + 1 mois de récupération

De l'itraconazole a été administré par gavage à des groupes de rats (20 mâles et 20 femelles pour chaque dose) pendant trois mois à raison de 5, 20 ou 80 mg/kg de poids corporel par jour. Cette étude comprenait des rats témoins non traités et des rats témoins recevant seulement l'excipient (PEG 400). À la fin de la période d'administration, des rats de tous les groupes ont été sacrifiés pour examen pathologique. D'autres rats (groupes de 10 mâles et 10 femelles) du groupe de témoins non traités, du groupe de témoins recevant l'excipient et du groupe recevant

80 mg/kg (dose élevée) sont demeurés en vie un mois de plus, durant lequel ils n'ont reçu ni médicament ni excipient (période de récupération).

Aucun rat n'a succombé au traitement et aucune anomalie pertinente n'a été décelée au cours des évaluations cliniques ou des examens avec une lampe à fente, ni au niveau de la consommation alimentaire, du gain de poids, des paramètres hématologiques ou des analyses d'urine. Les analyses sériques et les examens post mortem ont révélé des effets pouvant être reliés au médicament. Toutes les anomalies étaient disparues un mois après l'arrêt de l'administration, à l'exception d'une dilatation marginale des glandes surrénales et d'une légère augmentation, nettement en régression, du nombre de cellules spumeuses dans les poumons des femelles ayant reçu la posologie de 80 mg/kg.

Chiens beagle : 3 mois

On a administré de l'itraconazole sous forme de capsules de gélatine par voie orale à des groupes de chiens (trois mâles et trois femelles pour chaque dose) à raison de 2,5, 10 ou 40 mg/kg/jour pendant trois mois. Aucun changement lié au médicament n'a été noté au niveau de la mortalité, des signes cliniques, de l'ophtalmoscopie, de la consommation alimentaire, du gain pondéral, des paramètres hématologiques, des valeurs sériques (sauf une baisse marginale du taux d'albumine chez les chiens ayant reçu 10 ou 40 mg/kg) et des analyses d'urine. On n'a décelé aucune lésion macroscopique reliée au médicament. À la dose de 40 mg/kg/jour, les poids absolu et relatif des glandes surrénales ont augmenté et le poids du thymus a diminué légèrement. Au point de vue histologique, l'hypertrophie et l'augmentation du tissu adipeux, décelables dans les surrénales des chiens ayant reçu 10 mg/kg/jour, étaient plus marquées chez les chiens recevant 40 mg/kg/jour. Une hypoplasie lymphatique marginale a été décelée particulièrement dans le thymus des chiens ayant reçu 40 mg/kg/jour.

Chiens beagle : 3 mois + 1 mois de récupération

De l'itraconazole sous forme de capsules de gélatine a également été administré pendant trois mois à des groupes de chiens (4 femelles et 4 mâles pour chaque dose) à raison de 5, 20 ou 80 mg/kg de poids corporel par jour. Cette étude comprenait des chiens témoins non traités et des chiens témoins recevant seulement l'excipient (PEG 400). À la fin de la période d'administration, des chiens de tous les groupes ont été sacrifiés pour examen pathologique. Quatre autres chiens (2 mâles et 2 femelles) du groupe de témoins non traités et du groupe recevant 80 mg/kg (dose élevée) sont demeurés en observation un mois de plus, durant lequel ils n'ont reçu ni médicament ni excipient (période de récupération).

Aucun effet défavorable n'est survenu chez les chiens à la dose de 5 mg/kg. Le gain pondéral des chiens recevant 20 mg/kg a accusé une baisse marginale transitoire, tandis que les chiens recevant 80 mg/kg ont perdu progressivement du poids au cours de la période d'administration. Un chien mâle ayant reçu 80 mg/kg est mort et un mâle du même groupe a été sacrifié à cause d'une mauvaise santé accompagnée d'émaciation. À la dose de 80 mg/kg, la consommation alimentaire (estimative) a diminué. Des modifications hématologiques pouvant être reliées au médicament ont été observées à la dose de 80 mg/kg; les examens de chimie sérique ont révélé des changements non significatifs chez les chiens recevant 20 mg/kg et des changements significatifs chez les chiens à qui on a administré 80 mg/kg. L'analyse des urines a indiqué des effets pouvant être liés au médicament à la posologie de 80 mg/kg. Les autres modifications observées lors de l'autopsie des chiens ayant reçu 80 mg/kg et, à un degré moindre, des chiens ayant reçu la dose de 20 mg/kg, ont été : dilatation des surrénales, hypertrophie et vacuolisation du cortex surrénal, macrophages spumeux dans le tissu lymphoïde, cellules spumeuses dans les poumons.

Après un mois de récupération, toutes les anomalies étaient disparues, à l'exception des changements histologiques au niveau des surrénales, qui ont persisté (quoiqu'à un degré beaucoup plus faible) chez deux des quatre chiens, et de la hausse, persistante mais moins prononcée, des taux d'haptoglobine et de phosphatase alcaline (ceux-ci étaient toutefois dans les limites de la normale). Les modifications au niveau des organes cibles, soit le tissu lymphoïde, les poumons et le foie, étaient complètement disparues chez les chiens en récupération après avoir reçu 80 mg/kg.

Rats : 6 mois

Des groupes de rats (20 mâles et 20 femelles pour chaque dose) ont reçu de l'itraconazole par incorporation aux aliments, à raison de 10, 40 ou 160 mg/100 g d'aliments. Les doses calculées d'après la consommation alimentaire et le poids corporel étaient de 7, 30 ou 160 mg/kg/jour pour les mâles et de 10, 45 ou 357 mg/kg/jour pour les femelles. Toutefois, le gaspillage de nourriture attribuable à la suractivité induite par le médicament chez les mâles recevant 160 mg/100 g d'aliments et les femelles recevant 40 ou 160 mg/100 g d'aliments a faussé le calcul de l'apport médicamenteux.

Aucune anomalie oculaire n'a été observée. Le taux de mortalité lié au médicament a été de 1/20 chez les mâles (dose de 160 mg/100 g d'aliments) et de 14/20 chez les femelles (dose de 160 mg/100 g d'aliments). Les seules modifications notées à la posologie de 10 mg/100 g d'aliments ont été une hausse du taux sérique de cholestérol et des changements macroscopiques indiquant une plus grande fragilité osseuse chez quelques rats, bien qu'une modification osseuse macroscopique ait également été observée chez un rat témoin. Ces deux changements sont survenus à toutes les posologies. Des modifications histologiques liées au médicament ont été observées au niveau des surrénales, des reins, du foie (y compris les paramètres pathologiques cliniques), du système des macrophages (dont celui des poumons), du mésothélium abdominal, des ovaires, de l'utérus et des os chez les rats recevant la dose de 160 mg/100 g d'aliments et à un degré moindre chez les rats recevant 40 mg/100 g d'aliments. En général, les femelles ont été touchées plus gravement. On n'a constaté aucune modification histologique reliée au médicament à la dose de 10 mg/100 g d'aliments.

Rats : 12 mois

Par incorporation aux aliments, on a administré de l'itraconazole à des groupes de rats (20 mâles et 20 femelles pour chaque dose) à raison de 5, 20 ou 80 mg/100 g de nourriture ou environ 5, 20 ou 80 mg/kg/jour (apport médicamenteux moyen de 3, 12 et 59 mg/kg/jour chez les mâles et de 4, 27 et 131 mg/kg/jour chez les femelles). Une suractivité induite par le médicament et un gaspillage de nourriture ont été observés chez les rats recevant 20 ou 80 mg/100 g d'aliments. On a estimé que la consommation alimentaire a baissé chez les rats mâles recevant 80 mg/100 g d'aliments et les rates recevant 20 ou 80 mg/100 g d'aliments. Le gaspillage de nourriture a faussé le calcul de l'apport de médicament dans ces deux groupes.

On n'a observé aucune anomalie oculaire. Le taux de mortalité lié au médicament a été de 6/20, entièrement chez les femelles recevant 80 mg/100 g d'aliments. Une hausse du taux sérique de cholestérol a été la seule observation défavorable chez les rats à la dose de 5 mg/100 g d'aliments. Les modifications notées chez les groupes de rats recevant 20 ou 80 mg/100 g d'aliments étaient semblables à celles des groupes ayant reçu 40 ou 160 mg/100 g d'aliments dans l'étude de six mois, quoique moins marquées. Plus précisément, on n'a décelé aucune lésion histologique chez les mâles recevant 20 mg/100 g d'aliments et aucune lésion indiquant une fragilité osseuse chez les mâles et les femelles recevant 5 mg/100 g d'aliments. En général, les femelles ont été touchées plus gravement. Aucune modification histologique reliée au médicament n'a été observée à la posologie de 5 mg/100 g d'aliments.

Chiens : 12 mois

De l'itraconazole a été administré sous forme de capsules de gélatine à des groupes de chiens (4 mâles et 4 femelles pour chaque dose) à des doses de 5, 20 ou 80 mg/kg/jour. Un mâle du groupe de 80 mg/kg/jour qui était moribond a été sacrifié. Tous les autres chiens ont vécu pendant 12 mois, mais une femelle recevant 20 mg/kg/jour et une femelle recevant 80 mg/kg/jour ont connu une période transitoire de mauvaise santé. Aucun effet défavorable n'est survenu à la dose de 5 mg/kg/jour. Les changements dans le groupe de 20 mg/kg/jour étaient limités, les plus importants étant une baisse du taux sérique de calcium, une hausse du taux sérique d'alanine-aminotransférase et une tendance de la corticosurrénale à s'hypertrophier. À la dose de 80 mg/kg/jour, la consommation de nourriture et le gain pondéral, de même que les taux sériques de calcium, de protéines totales et d'albumine ont diminué et les taux de phosphatase alcaline et d'alanine-aminotransférase ont augmenté. Si on considère la relation avec le temps, cette dysfonction hépatique n'a sûrement pas progressé en fonction de la durée de l'administration.

L'autopsie a révélé un grossissement des glandes surrénales. Sur le plan histologique, les surrénales avaient tendance à être hypertrophiées, les centres germinatifs des ganglions lymphatiques étaient moins abondants et le nombre de cellules spumeuses dans les ganglions lymphatiques mésentériques était légèrement plus élevé. L'involution du thymus était plus marquée, le revêtement sinusoidal des cellules hépatiques contenait plus de matière APS-positive et les poumons avaient tendance à contenir un plus grand nombre de petits foyers de cellules spumeuses (également observé dans les poumons des chiens recevant 20 mg/kg/jour). Aucune modification histologique reliée au médicament n'a été notée à la dose de 5 mg/kg/jour.

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

Chez les souris, les doses ont été de 5, 20 ou 80 mg/kg de poids corporel par jour. Aucun effet toxique n'a été observé parmi les mâles exposés. Une perte de poids corporel temporaire et une augmentation de l'incidence de pigmentation surrénalienne ont été constatées chez les femelles recevant 80 mg/kg de poids corporel par jour. L'incidence des tumeurs dans tous les groupes traités s'est révélée comparable à celle relevée dans le groupe témoin.

Chez les rats, les doses ont été de 3,2, 13,4 ou 25,5 mg/kg de poids corporel par jour pour les mâles et de 4,7, 22,5 ou 52,4 mg/kg de poids corporel par jour pour les femelles. L'examen anatomopathologique a révélé chez les membres du groupe à haute dose ainsi que, dans une moindre mesure, chez ceux du groupe à dose moyenne, des modifications de plusieurs organes tels que le mésothélium abdominal, les glandes surrénales, les poumons, les ganglions lymphatiques, les glandes mammaires, l'appareil génital femelle, l'hypophyse, la peau et le tissu sous-cutané, le thymus et la vessie. Les rats mâles traités à la dose élevée de 25,5 mg/kg de poids corporel par jour (3,1 x dose maximale recommandée pour l'être humain [DMRH]) ont connu une diminution du gain pondéral et une légère augmentation de l'incidence de sarcomes des tissus mous. Ces sarcomes ont peut-être été la conséquence d'une réaction inflammatoire chronique du tissu conjonctif liée à une réaction spécifique du rat vis-à-vis de l'hypercholestérolémie, réaction qui n'a été observée ni chez le chien, ni chez l'être humain. On a assisté chez les rates à une légère diminution du gain pondéral dans le groupe à faible posologie et à une augmentation du gaspillage de la nourriture dans les groupes soumis aux doses moyenne et élevée. Quelques paramètres sanguins se sont modifiés, et une légère augmentation de la mortalité a été constatée au sein du groupe à posologie élevée. Les rates

traitées par une dose d'environ 50 mg/kg de poids corporel par jour (6,25 x DMRH) ont connu une augmentation de l'incidence d'épithélioma épidermoïde bronchique (2/50) par comparaison avec le groupe témoin. Cependant, bien que la survenue de ce type de cancer soit extrêmement rare chez les rats non traités, l'augmentation de son incidence dans cette étude n'a pas été statistiquement significative.

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Études de segment I sur la reproduction

On a administré de l'itraconazole par gavage à des groupes de rats (24 mâles et 24 femelles pour chaque dose) dans le cadre d'une étude de segment I, en vue d'évaluer ses effets sur la fécondité des mâles et des femelles. On a étudié l'effet de doses journalières de 10, 40 et 160 mg/kg administrées à des mâles (minimum de 60 jours avant l'accouplement) et à des femelles (14 jours avant l'accouplement et 8 jours de plus durant la grossesse). Aucun effet défavorable n'a été observé chez les groupes recevant 10 mg/kg/jour. À la posologie de 40 mg/kg/jour, la fécondité n'a pas été perturbée, mais on a noté des effets toxiques chez les parents. À la dose de 160 mg/kg/jour, des effets toxiques chez les parents sont survenus, y compris de la mortalité (2 mâles, 16 femelles). Chez les quelques femelles du groupe de 160 mg/kg/jour ayant survécu, le taux de gestation a diminué et le taux de résorption a augmenté, tandis que les autres paramètres de fécondité, tels que l'indice de copulation, le nombre de corps jaunes et le nombre d'implantations par rate gravide ont été normaux. On a conclu que l'itraconazole n'exerce aucun effet primaire sur la fécondité des mâles et des femelles et que tout effet défavorable sur la fécondité relève de la toxicité générale observée à une posologie partiellement létale (160 mg/kg/jour). Aucun effet tératogène n'a été noté dans cette étude.

Études de segment II sur la reproduction

On a administré de l'itraconazole à des rats par gavage (2 études) et par incorporation aux aliments. Les doses utilisées dans toutes les études chez le rat étaient de 10, 40 et 160 mg/kg/jour. Dans l'étude où le médicament a été ajouté à la ration alimentaire des groupes de rates (20 pour chaque dose) du jour 6 au jour 15 de la gestation, on a observé des signes de toxicité maternelle et d'embryotoxicité aux doses de 40 et 160 mg/kg/jour (taux de résorption de 100 % à la dose de 160 mg/kg/jour). Des effets tératogènes (anomalies squelettiques majeures ou malformations provenant d'anomalies squelettiques) sont survenus chez la progéniture des femelles ayant reçu 40 mg/kg/jour. Il n'y avait aucun fœtus dans le groupe des femelles ayant reçu 160 mg/kg/jour. Lorsque l'itraconazole a été administré par gavage à des groupes de rates (36 rates, du jour 8 au jour 18 de la gestation, dans une étude; environ 20 rates, du jour 6 au jour 15 de la gestation, dans une autre étude), des signes de toxicité maternelle, d'embryotoxicité et de changements tératologiques ont été observés à la dose de 160 mg/kg/jour. Le seul effet noté à la dose de 40 mg/kg/jour était un poids légèrement plus faible des ratons dans l'une des deux études.

Dans une étude de segment II effectuée chez des lapins, de l'itraconazole à raison de 5 mg/kg/jour (17 femelles), de 20 mg/kg/jour (15 femelles) et de 80 mg/kg/jour (16 femelles) a été administré par gavage du jour 6 au jour 18 de la gestation. On a noté une baisse du taux

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

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

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

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

Études de segment III sur la reproduction

On a étudié les effets périnataux et postnatals de l'itraconazole dans le cadre d'une étude de segment III chez le rat (24 rates pour chaque dose). On a administré de l'itraconazole par gavage à des rates à raison de 5, 20 ou 80 mg/kg/jour, du jour 18 de la gestation jusqu'à la fin de la troisième semaine de lactation. Aucun effet défavorable n'a été observé aux doses de 5 ou 20 mg/kg/jour; seuls des signes de toxicité maternelle sont apparus à la dose de 80 mg/kg/jour. À part un effet marginal sur le poids des ratons à la dose de 80 mg/kg/jour, aucun effet embryotoxique, tératogène ou autre n'a été noté chez les ratons. Dans une étude portant sur la deuxième génération, aucun effet défavorable sur la reproduction n'a été observé chez les rats issus des mères (groupes de 10 rates pour chaque dose) ayant reçu jusqu'à 80 mg/kg/jour d'itraconazole.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **SPORANOX**[®] Capsules d'itraconazole

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre les capsules **SPORANOX** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur les capsules **SPORANOX** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Troubles cardiaques (touchant le cœur) :** Les capsules SPORANOX ne doivent pas être données à des patients qui ont ou qui ont eu des troubles cardiaques comme une insuffisance cardiaque congestive. Des signes ou symptômes d'une insuffisance cardiaque congestive peuvent être observés avec l'utilisation des capsules SPORANOX. En cas de signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, l'utilisation des capsules SPORANOX doit être arrêtée (voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**).
- **Interactions médicamenteuses :** Certains médicaments NE doivent PAS être pris pendant un traitement par les capsules SPORANOX (voir l'encadré **Interactions médicamenteuses graves** et la section **Les produits suivants pourraient interagir avec les capsules SPORANOX**).
- **Troubles hépatiques (touchant le foie) :** De rares cas de toxicité hépatique, d'insuffisance hépatique et de décès ont été observés avec les capsules SPORANOX. En cas de troubles hépatiques, le traitement par les capsules SPORANOX doit être arrêté (voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**).

Pourquoi utilise-t-on les capsules SPORANOX?

- SPORANOX est un médicament utilisé pour traiter des infections fongiques de la peau, de la bouche, des yeux, des ongles et des organes internes.

Comment les capsules SPORANOX agissent-elles?

SPORANOX passe dans votre circulation sanguine, s'achemine jusqu'au foyer de l'infection et tue le champignon responsable.

Le délai de rétablissement dépend de la nature et de la sévérité de l'infection. Dans le cas des infections fongiques des ongles, des améliorations ne pourront parfois être observées que plusieurs mois après la fin du traitement.

Quels sont les ingrédients des capsules SPORANOX?

Ingrédient médicamenteux : itraconazole

Ingrédients non médicinaux : hypromellose, macrogol et sphères de sucre (composées d'amidon de maïs, d'eau purifiée et de saccharose), D&C rouge n° 22 (éosine), D&C rouge n° 28 (phloxine B), FD&C bleu n° 1 (bleu brillant), FD&C bleu n° 2 (indigotine), gélatine, et dioxyde de titane.

Les capsules SPORANOX se présentent sous la forme pharmaceutique suivante :

Les capsules sont de couleur rose et bleu, chacune contenant 100 mg d'itraconazole.

N'utilisez pas les capsules SPORANOX dans les cas suivants :

- si vous avez une insuffisance cardiaque congestive, SPORANOX pourrait l'aggraver.
 - Si vous avez une insuffisance cardiaque congestive et que vous recevez un traitement contre une infection fongique de la peau ou des ongles, vous ne devez pas prendre SPORANOX.
 - Si vous recevez un traitement contre un autre type d'infection fongique et que votre professionnel de la santé décide de vous prescrire SPORANOX, assurez-vous d'obtenir de l'assistance médicale immédiate si vous présentez des signes d'insuffisance cardiaque (voir la section **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés aux capsules SPORANOX?**);
- si vous prenez certains médicaments (voir la section **Les produits suivants pourraient interagir avec les capsules SPORANOX**);
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à l'itraconazole, à l'un des ingrédients contenus dans les capsules SPORANOX ou à l'un des composants du contenant (voir la section **Quels sont les ingrédients des capsules SPORANOX?**);
- si vous avez une infection fongique de la peau ou des ongles et que vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser les capsules SPORANOX, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez ou avez eu une maladie du cœur, y compris une insuffisance cardiaque congestive;
- si vous avez un taux élevé d'enzymes hépatiques ou une anomalie de ces enzymes, si vous présentez une maladie du foie ou si vous avez présenté une atteinte hépatique toxique avec la prise d'autres médicaments;
 - Si vous êtes atteint de troubles du foie, il pourrait être nécessaire d'ajuster votre dose de capsules SPORANOX.
- si vous avez un trouble du rein;

- Si vous êtes atteint d'un trouble du rein, il pourrait être nécessaire d'ajuster votre dose de capsules SPORANOX.
- si vous êtes atteint de neutropénie (nombre de globules blancs peu élevé), du sida ou si vous avez reçu une greffe d'organe. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de capsules SPORANOX;
- si vous avez un trouble des poumons, y compris la fibrose kystique.

Autres mises en garde

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les capsules SPORANOX peuvent parfois causer des étourdissements, une vision trouble/double ou une perte auditive. Si vous présentez ces symptômes, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines.

Enfants et adolescents (de moins de 18 ans)

SPORANOX n'est pas recommandé chez les enfants car les données scientifiques sur l'utilisation des capsules SPORANOX chez les enfants sont limitées.

Grossesse

Ne prenez pas SPORANOX si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse. Si vous prenez SPORANOX, n'envisagez pas une grossesse au cours des 2 mois qui suivent la fin de votre traitement.

Si vous êtes enceinte et que votre professionnel de la santé décide que votre état nécessite un traitement urgent par SPORANOX, il vous expliquera les risques de ce traitement pendant la grossesse.

Des malformations congénitales graves ont été observées chez les petits de femelles animales et chez les enfants de femmes traitées par l'itraconazole pendant la grossesse. On ignore si ces malformations ont été causées par l'itraconazole. Si vous pouvez devenir enceinte et que vous prenez SPORANOX pour le traitement d'infections fongiques de la peau ou des ongles, une méthode contraceptive de barrière efficace doit toujours être utilisée même si vous ou votre partenaire utilisez d'autres méthodes de contraception telles que la pilule ou un autre type de thérapie hormonale (p. ex. implants, injections). SPORANOX peut demeurer dans votre sang un certain temps après l'arrêt du traitement. Par conséquent, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant 2 mois après l'arrêt du traitement par SPORANOX.

Allaitement

Ne prenez pas les capsules SPORANOX si vous allaitez, ou bien arrêtez l'allaitement si vous prenez SPORANOX.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Les médicaments figurant dans la liste suivante NE doivent PAS être pris pendant un traitement par les capsules SPORANOX :

NE prenez PAS les capsules SPORANOX si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- asunaprévir (avec adjuvant) pour traiter le virus de l'hépatite C;
- éplérénone, félodipine, ivabradine, ranolazine pour traiter l'angine de poitrine (douleur en étai dans la poitrine) ou l'hypertension artérielle;
- ticagrélor, apixaban, rivaroxaban pour ralentir la formation de caillots sanguins;
- lomitapide, lovastatine, simvastatine pour abaisser le taux de cholestérol;
- triazolam, des somnifères;
- lurasidone, pimozide pour traiter les troubles psychotiques;
- méthadone pour soulager la douleur intense ou pour prendre en charge la toxicomanie;
- dihydroergotamine ou ergotamine (appelées alcaloïdes de l'ergot) pour traiter la migraine;
- ergométrine (ergonovine) (appelée alcaloïde de l'ergot) pour contrôler les saignements et maintenir les contractions utérines après l'accouchement;
- élétriptan pour traiter la migraine;
- irinotécan, un médicament contre le cancer;
- disopyramide, dronédarone, quinidine pour traiter les battements cardiaques irréguliers;
- dompéridone pour traiter la nausée et les vomissements;
- isavuconazole pour traiter les infections fongiques;
- naloxéol pour traiter la constipation causée par la prise d'analgésiques opioïdes;
- éliglustat pour traiter la maladie de Gaucher de type 1.

En cas de maladie des reins ou du foie, NE prenez PAS les capsules SPORANOX si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- colchicine pour traiter la goutte;
- fésotérodine ou solifénacine lorsqu'ils sont utilisés pour soulager l'irritation de la vessie.

Médicaments qui ne doivent JAMAIS être pris pendant que vous prenez les capsules SPORANOX, si vous êtes atteint de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphome à petits lymphocytes et que vous souhaitez commencer à prendre ce médicament ou que vous effectuez des ajustements de votre dose :

- vénétoclax

Attendre au moins 2 semaines après avoir arrêté les capsules SPORANOX avant de prendre ces médicaments.

Certains médicaments ne doivent pas être pris en même temps que les capsules SPORANOX; si vous devez prendre certains médicaments en même temps que les capsules SPORANOX, il faudra peut-être apporter des changements (à la dose par exemple).

Les produits suivants pourraient interagir avec les capsules SPORANOX :

Médicaments qui peuvent réduire l'activité des capsules SPORANOX et qui NE sont PAS recommandés, à moins que votre professionnel de la santé juge qu'ils sont nécessaires :

- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne pour traiter l'épilepsie;
- isoniazide, rifabutine, rifampicine pour traiter la tuberculose;
- éfavirenz, névirapine pour traiter le VIH et le sida.

Vous devez toujours informer votre professionnel de la santé si vous prenez l'un ou l'autre de ces médicaments afin qu'il puisse prendre les mesures appropriées.

Attendre au moins 2 semaines après avoir arrêté ces médicaments avant de prendre les capsules SPORANOX.

Médicaments NON recommandés, à moins que votre professionnel de la santé juge qu'ils sont nécessaires :

- axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, céritinib, cobimétinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, docétaxel, entrectinib;
- glasdégib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, olaparib, pazopanib, régorafénib, sunitinib, talazoparib, trabectédine, trastuzumab emtansine, alcaloïdes de la pervenche pour le traitement du cancer;
- riociguat, sildénafil, tadalafil lorsqu'ils sont utilisés pour traiter l'hypertension pulmonaire (hausse de la tension artérielle dans les vaisseaux sanguins des poumons);
- évérolimus, rapamycine (aussi connue sous le nom de sirolimus), habituellement administrés après une greffe d'organe;
- conivaptan, tolvaptan pour traiter un faible taux de sodium dans le sang;
- édoxaban pour ralentir la formation de caillots sanguins;
- alfuzosine, silodosine pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate;
- aliskirène pour traiter l'hypertension;
- carbamazépine pour traiter l'épilepsie;
- colchicine pour traiter la goutte;
- darifénacine pour traiter l'incontinence urinaire;
- fentanyl, un médicament puissant pour soulager la douleur;
- vorapaxar pour traiter les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux (AVC);
- salmétérol pour faciliter la respiration;
- tamsulosine pour traiter l'incontinence urinaire masculine;
- vardénafil pour traiter la dysfonction érectile;
- *Saccharomyces boulardii* pour traiter la diarrhée;
- lumacaftor/ivacaftor pour traiter la fibrose kystique.

Attendre au moins 2 semaines après avoir arrêté ces médicaments avant de prendre les capsules SPORANOX.

Médicaments NON recommandés pendant que vous prenez les capsules SPORANOX, lorsque vous prenez une dose stable de ce médicament :

- vénétoclax

Attendez au moins 2 semaines après l'arrêt des capsules SPORANOX avant de commencer à prendre ce médicament, à moins que votre professionnel de la santé juge que cela est nécessaire.

Médicaments pouvant nécessiter un changement de dose (des capsules SPORANOX ou de l'autre médicament) :

- ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine, des antibiotiques;
- bosentan, digoxine, nadolol et certains inhibiteurs des canaux calciques, y compris le vérapamil, qui agissent sur le cœur ou les vaisseaux sanguins;
- guanfacine pour traiter le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH);
- diltiazem pour traiter l'hypertension;
- cilostazol, coumarines (p. ex. la warfarine), dabigatran, qui ralentissent la formation de caillots sanguins;
- budésonide, ciclésonide, dexaméthasone, fluticasone, méthylprednisolone, des médicaments administrés par la bouche, par injection ou par inhalation pour traiter des affections comme les inflammations, l'asthme et les allergies;
- cyclosporine, tacrolimus, temsirolimus, habituellement administrés après une greffe d'organe;
- cobicistat, elvitégravir avec adjuvant, fumarate de ténofovir disoproxil (TDF), maraviroc et inhibiteurs de protéase (indinavir, ritonavir, darunavir avec adjuvant, fosamprénavir potentialisé par le ritonavir, saquinavir) pour le traitement du VIH et du sida;
- diénogest, ulipristal employés comme contraceptifs;
- daclatasvir, glécaprévir/pibrentasvir, elbasvir/grazoprévir pour traiter le virus de l'hépatite C;
- bortézomib, brentuximab védotine, busulfan, erlotinib, géfitinib, idélalisib, imatinib, ixabépilone, nintédanib, pémgatinib, ponatinib, ruxolitinib, sonidégib, trétinoïne (orale), vandétanib pour le traitement du cancer;
- alprazolam, brotizolam, buspirone, midazolam (i.v.), pérospirone, rameltéon pour l'anxiété ou pour vous aider à dormir (tranquillisant);
- alfentanil, buprénorphine, oxycodone, sufentanil, des médicaments puissants pour soulager la douleur;
- répaglinide, saxagliptine pour traiter le diabète;
- aripiprazole, halopéridol, quétiapine, rispéridone pour traiter la psychose;
- zopiclone pour traiter l'insomnie;
- aprépitant, nétupitant; pour traiter les nausées et vomissements durant un traitement contre le cancer;
- lopéramide pour traiter la diarrhée;
- fésotérodine, imidafénacine, oxybutynine, solifénacine, toltérodine pour contrôler l'irritation de la vessie;
- dutastéride pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate;
- sildénafil, tadalafil pour traiter la dysfonction érectile;
- praziquantel pour traiter les infestations de douves et de vers solitaires;
- bilastine, ébastine, rupatadine pour les allergies;
- réboxétine, venlafaxine pour traiter la dépression et l'anxiété;
- quinine pour traiter le paludisme;
- atorvastatine pour abaisser le cholestérol;
- méloxicam pour traiter l'inflammation et la douleur dans les articulations;
- cinacalcet pour traiter une parathyroïde hyperactive;
- mozavaptan pour traiter un faible taux de sodium dans le sang;
- alitrétinoïne (formulation orale) pour traiter l'eczéma;

- cabergoline pour traiter la maladie de Parkinson;
- cannabinoïdes pour traiter les nausées et les vomissements, la perte de poids chez les patients ayant des problèmes de système immunitaire, et les spasmes musculaires chez les patients atteints de la sclérose en plaques;
- ivacaftor pour traiter la fibrose kystique;
- galantamine pour traiter la maladie d'Alzheimer.

Comment utiliser les capsules SPORANOX?

Étant donné que les capsules SPORANOX sont mieux absorbées par l'organisme lorsqu'on les prend avec des aliments, il faut toujours les prendre immédiatement après un repas complet. Avalez les capsules entières avec de l'eau.

Si vous prenez des médicaments qui neutralisent l'acide gastrique (antiacides), vous devriez prendre ceux-ci au moins une heure avant ou deux heures après les capsules SPORANOX. Pour la même raison, si vous prenez des médicaments pour bloquer la production d'acide dans l'estomac, vous devriez prendre les capsules SPORANOX avec une boisson à base de cola non allégée en sucre.

N'utilisez PAS les capsules SPORANOX pour traiter une affection pour laquelle elles n'ont pas été prescrites. Ne donnez les capsules SPORANOX à personne d'autre, pas même à quelqu'un qui présente les mêmes symptômes que vous. Ce produit pourrait lui nuire.

NE remplacez PAS les capsules SPORANOX par la solution orale SPORANOX sans en parler à votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

Selon le type de champignon et le foyer de l'infection fongique, votre professionnel de la santé décidera quelle est la bonne dose de SPORANOX pour vous ainsi que la durée du traitement. Assurez-vous de ne pas omettre de doses et de prendre toutes les capsules SPORANOX conformément à l'ordonnance de votre professionnel de la santé.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de SPORANOX, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.
--

Dose oubliée

Si vous avez oublié ou omis de prendre une dose de SPORANOX, demandez à votre professionnel de la santé ce que vous devez faire. Ne prenez pas une dose double pour compenser une dose non prise.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés aux capsules SPORANOX?

Lorsque vous prenez les capsules SPORANOX, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

- résultats élevés des taux de triglycérides (graisses dans le sang)
- résultats élevés aux examens du foie
- nausées
- estomac dérangé
- vomissements
- douleurs abdominales
- constipation
- excès de gaz dans l'estomac
- diarrhée
- toux
- liquide dans les poumons
- voix altérée
- inflammation des sinus
- inflammation du nez
- infection des voies respiratoires supérieures
- maux de tête
- étourdissements
- troubles menstruels
- dysfonction érectile
- confusion
- tremblements
- somnolence
- fatigue
- frissons
- faiblesse ou douleur musculaire
- douleur articulaire
- douleur thoracique
- enflure généralisée
- goût désagréable
- perte de cheveux
- inflammation du pancréas
- fièvre
- transpiration excessive.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Troubles cardiaques : apparition d'un essoufflement, d'une enflure inhabituelle des pieds, des chevilles ou des jambes, d'une prise de poids soudaine, d'une fatigue inhabituelle, de crachats blancs ou rosés, d'une augmentation inhabituelle de la fréquence cardiaque, de réveils inhabituels la nuit.		✓	
Troubles hépatiques (touchant le foie) : fatigue inhabituelle, perte de l'appétit, nausées, douleurs abdominales, vomissements, peau ou yeux jaunes, urine foncée, selles claires.			✓
Troubles nerveux : fourmillements, engourdissements, diminution du sens du toucher, faiblesse des membres, douleur, picotement, sensation de piqûre ou de brûlure.			✓
Hypersensibilité : éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficulté à respirer, essoufflement et/ou enflure du visage.			✓
Trouble cutané grave : éruption cutanée étendue accompagnée de peau qui pèle et d'ampoules dans la bouche, les yeux et les parties génitales, ou éruption cutanée avec petites pustules ou ampoules.			✓
Vision trouble ou double		✓	
Acouphènes (tintements d'oreilles)		✓	
Photosensitivité (hypersensibilité aux rayons de soleil)			✓
Incontinence urinaire (perte du contrôle de l'urine ou mictions beaucoup plus fréquentes que d'habitude)		✓	
Symptômes de perte auditive^a			✓

^a On a signalé des cas de perte auditive temporaire ou permanente chez des patients prenant SPORANOX.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

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

Conservez les capsules SPORANOX à température ambiante (15 à 30 °C) dans un endroit sec à l'abri de la lumière.

Pour en savoir plus sur les capsules SPORANOX :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : 3 octobre 2023

© 2023 JANSSEN Inc.