

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSPORANOX^{®*}

itraconazole

Capsules à 100 mg

Agent antifongique

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Janssen Inc.
Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans
l'autorisation écrite de Janssen Inc.

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

www.janssen.ca

Date de préparation :
19 juin 2002

Date de révision :
17 mars 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 144536

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

© 2011 JANSSEN Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE.....	24
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	33
MICROBIOLOGIE.....	35
TOXICOLOGIE.....	37
RÉFÉRENCES	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	49

Pr **SPORANOX®***

itraconazole

Capsules à 100 mg

Agent antifongique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Capsule 100 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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.

Les capsules SPORANOX® sont également indiquées pour 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, 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.

Gériatrie (> 65 ans) :

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Gériatrie.**

Pédiatrie (< 18 ans) :

Aucune donnée n'est disponible. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Pédiatrie.**

CONTRE-INDICATIONS

- **Insuffisance cardiaque congestive**

SPORANOX[®] (itraconazole) ne doit pas être administré chez des patients présentant des signes d'une dysfonction ventriculaire telle que l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou ayant des antécédents d'ICC, sauf en cas de traitement d'une infection susceptible de mettre la vie en danger ou d'autres infections graves (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Mises en garde et précautions importantes** et **Cardiovasculaire, Chez le patient atteint d'une maladie cardiaque sous-jacente, EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs calciques**).

- **Interactions médicamenteuses**

L'administration concomitante de SPORANOX[®] et des médicaments suivants est contre-indiquée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Mises en garde et précautions importantes** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicamenteuses importantes**) :

- les substrats métabolisés par le CYP3A4 et pouvant prolonger l'intervalle QT, tels que le cisapride, le dofétilide, le lévaccétylméthadol (lévométhadyl), le pimozide et la quinidine, sont contre-indiqués avec SPORANOX[®]. Leur coadministration peut causer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces substrats, pouvant entraîner une prolongation de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques graves.

- les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4, tels que la lovastatine et la simvastatine
 - le triazolam et le midazolam oral
 - les alcaloïdes de l'ergot de seigle, tels que la dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine), l'ergotamine et la méthylergométrine (méthylergonovine)
 - l'élétriptan
 - la nisoldipine.
- SPORANOX[®] est contre-indiqué chez des patients présentant une hypersensibilité connue à l'itraconazole ou aux excipients. Pour obtenir une liste complète des excipients, veuillez consulter *Monographie de produit, PARTIE I : FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*. On ne dispose d'aucune information concernant la possibilité d'une hypersensibilité croisée entre l'itraconazole et d'autres antifongiques azolés, mais la prudence est de règle lorsqu'on prescrit SPORANOX[®] 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.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Insuffisance cardiaque congestive : SPORANOX[®] (itraconazole) ne doit pas être administré chez les patients présentant des signes d'une dysfonction ventriculaire telle que l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou ayant des antécédents d'ICC, sauf en cas de traitement d'une infection susceptible de mettre la vie en danger ou d'autres infections graves.** Si des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive surviennent pendant l'administration de SPORANOX[®], on doit interrompre l'administration. Lors d'une administration de l'itraconazole par voie intraveineuse à des chiens anesthésiés et à des volontaires sains, on a observé un effet inotrope négatif (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cardiovasculaire** - **Chez le patient atteint d'une maladie cardiaque sous-jacente, EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament, Inhibiteurs calciques**).
- **Interactions médicamenteuses : La coadministration de cisapride, pimozide, quinidine, dofétilide ou lévaccétylméthadol (lévométhadyl) avec les capsules ou la solution orale SPORANOX[®] est contre-indiquée.** SPORANOX[®] est un puissant inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de médicaments métabolisés par cette voie. Des événements cardiaques graves, y compris une prolongation de l'intervalle QT, des torsades de pointes, une tachycardie ventriculaire, un arrêt cardiaque, et/ou une mort subite sont survenus chez des patients prenant le cisapride, le pimozide, le lévaccétylméthadol (lévométhadyl) ou la quinidine en concomitance avec SPORANOX[®] et/ou d'autres inhibiteurs du CYP3A4 (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicamenteuses importantes, Aperçu** et **Interactions médicament-médicament**).
- **Toxicité hépatique : SPORANOX[®] a été associé à de rares cas de toxicité hépatique grave, y compris des cas d'insuffisance hépatique et de mort.** Certains de ces cas ne présentaient pas de maladie du foie préexistante ni d'autre état pathologique grave sous-jacent et certains sont apparus dès la première semaine de traitement. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique. Si des signes ou symptômes cliniques pouvant indiquer une dysfonction hépatique se manifestent, tels qu'anorexie, nausées, vomissements, ictère, fatigue, douleurs abdominales, urine foncée ou selles décolorées, il faut interrompre le traitement et effectuer des tests de la fonction hépatique. La continuation ou la reprise du traitement avec 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Généralités; Hépatique/biliaire/pancréatique, Effets hépatiques/Chez l'insuffisant hépatique** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE* – **Carcinogénèse** pour des informations sur les données obtenues chez les animaux.

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 le cisapride, le pimozide, le lévacétylméthadol (lévométhadyl) ou la quinidine en concomitance avec l'itraconazole et/ou d'autres inhibiteurs du CYP3A4. L'administration concomitante de ces médicaments avec l'itraconazole est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicamenteuses importantes** et **Interactions médicament-médicament**).

Chez le patient atteint 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 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 devrait prendre en considération des facteurs tels que la gravité de l'indication, le schéma posologique (p. ex. la dose quotidienne totale) et les facteurs de risque d'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

SPORANOX[®] (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après 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 nisoldipine est contre-indiquée.

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

Oto-rhino-laryngologique

Perte auditive

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

Gastro-intestinal

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. Toute administration de médicaments neutralisant l'acidité (p. ex. hydroxyde d'aluminium) doit se faire au moins deux heures après celle des capsules SPORANOX[®]. Chez les personnes atteintes d'achlorhydrie, comme certains patients sidéens placés sous supprimeurs de la sécrétion d'acide (p. ex. des anti-H₂, des inhibiteurs de la pompe à protons), il est conseillé d'administrer les capsules SPORANOX[®] avec une boisson à base de cola.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Effets hépatiques/Chez l'insuffisant hépatique

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 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 SPORANOX[®]. En cas d'apparition de signes ou symptômes pouvant indiquer une dysfonction hépatique, il faudrait interrompre le traitement immédiatement et pratiquer des tests 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Mises en garde et précautions importantes; Généralités** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'itraconazole se fixe fortement aux protéines plasmatiques.

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole oral chez les insuffisants hépatiques. Chez les patients cirrhotiques, la demi-vie terminale moyenne de l'itraconazole a été augmentée de 131 % et sa C_{max} moyenne a été réduite de 47 % (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique**). Une prudence particulière s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients.

Immunitaire

Chez le patient atteint 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 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 SPORANOX[®].

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

Neurologique

En cas de survenue d'une neuropathie potentiellement attribuable à SPORANOX[®], le traitement doit être interrompu.

Rénal

Chez l'insuffisant rénal

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole oral chez les insuffisants rénaux. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

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

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

Populations particulières

Femmes en âge de concevoir : La femme en mesure de concevoir doit adopter une forme de contraception efficace pendant le traitement. 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. Elle devra continuer à utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par SPORANOX[®] et pendant les deux mois suivant la fin du traitement.

Femmes enceintes : Comme on ne dispose pas d'études sur l'administration de l'itraconazole chez la femme enceinte, les capsules SPORANOX[®] ne doivent pas être administrées durant une grossesse à moins que les avantages prévus ne l'emportent sur les risques possibles. 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. Les capsules SPORANOX[®] ne devraient pas être administrées pour le traitement de l'onychomycose ou de dermatomycoses à des femmes enceintes ou envisageant une grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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[®].

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 SPORANOX[®].

Pédiatrie (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité des capsules SPORANOX[®] n'ont pas été établies chez les enfants. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique concernant les enfants. 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 *Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE*).

Puisque les données cliniques sur l'utilisation de SPORANOX[®] chez les enfants sont limitées, ce médicament ne doit pas être administré aux enfants à moins que les avantages prévus ne l'emportent sur les risques possibles.

Gériatrie (> 65 ans) : La pharmacocinétique des capsules SPORANOX[®] après administration unique ou répétée de 100 mg une fois par jour chez 12 sujets âgés a été analogue à celle notée chez des adultes jeunes et d'âge moyen. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez le patient âgé.

Surveillance et essais de laboratoire

Les concentrations plasmatiques entre trois et quatre heures après l'administration de l'itraconazole devraient 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

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.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

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 courants (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 1.1.

Tableau 1.1 : Événements indésirables les plus courants (≥ 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 [‡] / événement indésirable	Incidence (%)	
Gastro-intestinal[‡]	4,4	9,1
Nausées	1,6	2,9
Dermatologique[‡]	0,8	4,5
Éruption cutanée	< 1,0	1,6
Prurit	< 1,0	1,3
Système nerveux central[‡]	2,1	4,3
Céphalées	1,0	1,1
Respiratoire[‡]	< 1,0	3,9
Hépatobiliaire[‡]	0,11	2,7
Divers[‡]	0,7	5,6
Œdème	< 1,0	1,0

[‡] 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 %).

Effets indésirables peu courants du médicament (< 1 %) déterminés au cours des essais 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 tests 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.

Anomalies des résultats des analyses hématologiques et biochimiques cliniques

Une hausse du taux d'enzymes hépatiques et la présence d'anomalies aux tests 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'hypertriglycémie.

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

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

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

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypertriglycémie, hypokaliémie.

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

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

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

Affections cardiaques : insuffisance cardiaque congestive.

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

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

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

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

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, arthralgie.

Affections du rein et des voies urinaires : pollakiurie, incontinence urinaire.

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème, pyrexie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses importantes

- L'administration concomitante de SPORANOX[®] (itraconazole) et de lévaccétylméthadol (lévométhadyl), de dofétilide, de quinidine, de cisapride ou de pimozide peut entraîner des événements cardiovasculaires graves.
- L'administration concomitante de SPORANOX[®] et d'alcaloïdes de l'ergot de seigle, tels que la dihydroergotamine, l'ergométrine, l'ergotamine et la méthylergométrine (méthylergonovine), peut entraîner une ischémie grave et/ou menaçant le pronostic vital.
- L'administration concomitante de SPORANOX[®] et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, tels que la lovastatine et la simvastatine, pourrait augmenter le risque de toxicité dans les muscles squelettiques (y compris la rhabdomyolyse).
- L'administration concomitante de SPORANOX[®] et de benzodiazépines, telles que le midazolam et la triazolam, pourrait potentialiser et prolonger les effets hypnotiques et sédatifs.
- L'administration concomitante de SPORANOX[®] et de fentanyl pourrait augmenter ou prolonger les concentrations plasmatiques du fentanyl et entraîner une dépression respiratoire potentiellement fatale.
- L'administration concomitante de SPORANOX[®] et d'élétriptan peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'élétriptan, ce qui pourrait entraîner des événements indésirables graves.
- L'administration concomitante de SPORANOX[®] et de nisoldipine est contre-indiquée. (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **Interactions médicament-médicament.**)

Aperçu

L'itraconazole et son métabolite principal, l'hydroxy-itraconazole, sont des inhibiteurs du CYP3A4. Par conséquent, les interactions médicamenteuses suivantes peuvent survenir (voir le tableau 1.2 ci-dessous et les renseignements sur les classes médicamenteuses qui le suivent) :

1. SPORANOX[®] peut réduire l'élimination des médicaments métabolisés par le CYP3A4, ce qui pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments lorsqu'ils sont administrés avec SPORANOX[®]. Ces concentrations plasmatiques élevées peuvent augmenter ou prolonger à la fois les effets thérapeutiques et les effets indésirables de ces médicaments. Si possible, on doit surveiller les concentrations plasmatiques de ces

médicaments et ajuster leur dose après le début du traitement concomitant avec SPORANOX[®]. Dans la mesure du possible, il est recommandé de surveiller le patient pour relever tout signe ou symptôme d'augmentation ou de prolongation des effets pharmacologiques. Après l'arrêt du traitement par SPORANOX[®], les concentrations plasmatiques d'itraconazole diminuent graduellement selon la dose et la durée du traitement (surtout chez les patients souffrant de cirrhose hépatique ou chez ceux qui reçoivent des inhibiteurs du CYP3A4). Ceci est particulièrement important à noter lorsqu'on commence un traitement avec des médicaments dont le métabolisme est affecté par l'itraconazole.

2. Les inducteurs du CYP3A4 peuvent réduire la concentration plasmatique de l'itraconazole. Il se peut que SPORANOX[®] ne soit pas efficace chez les patients prenant SPORANOX[®] en concomitance avec un de ces médicaments. L'administration de ces médicaments en même temps que SPORANOX[®] n'est donc pas recommandée.
3. D'autres inhibiteurs du CYP3A4 peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'itraconazole. Les patients qui doivent prendre SPORANOX[®] en concomitance avec un de ces médicaments doivent être surveillés de près pour déceler tout signe ou symptôme d'augmentation ou de prolongation des effets pharmacologiques de SPORANOX[®].

Interactions médicament-médicament

Tableau 1.2 : Sélection de médicaments pouvant modifier les concentrations plasmatiques de l'itraconazole ou dont l'itraconazole peut modifier la concentration plasmatique¹

Médicaments dont la concentration plasmatique est augmentée par l'itraconazole	
Agents prokinétiques gastro-intestinaux	cisapride ²
Agonistes des récepteurs 5-HT ₁	élétriptan ²
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	dihydroergotamine ² , ergométrine (ergonovine ²), ergotamine ² , méthylergométrine (méthylergonovine ²)
Antiarythmiques	digoxine, dofétilide ² , quinidine ² , disopyramide
Anticoagulants oraux	warfarine
Anticonvulsivants	carbamazépine
Antimycobactériens	rifabutine
Antinéoplasiques	busulfan, docétaxel, alcaloïdes de la pervenche
Antipsychotiques	pimozide ²
Benzodiazépines	alprazolam, diazépam, midazolam ^{2,3} , triazolam ²
Glucocorticostéroïdes	budésonide, dexaméthasone, méthylprednisolone, fluticasone
Hypoglycémifiants oraux	hypoglycémifiants oraux (tels que répaglinide)
Immunodépresseurs	cyclosporine, tacrolimus, sirolimus
Inhibiteurs calciques	dihydropyridines (y compris nisoldipine ²), vérapamil
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	atorvastatine, cétivastatine, lovastatine ² , simvastatine ²
Inhibiteurs de la protéase	indinavir, ritonavir, saquinavir
Autres	alfentanil, buspirone, triméthexate, trazodone, fentanyl, lévaccétyméthadol (lévométhadyl ²), halofantrine, cilostazol

Médicaments qui réduisent la concentration plasmatique d'itraconazole	
Anticonvulsivants	carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
Antimycobactériens	isoniazide, rifabutine, rifampicine
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	névirapine
Suppresseurs/neutralisants de l'acide gastrique	antiacides, antagonistes des récepteurs H ₂ , inhibiteurs de la pompe à protons
Médicaments qui augmentent la concentration plasmatique d'itraconazole	
Antibiotiques macrolides	clarithromycine, érythromycine
Inhibiteurs de la protéase	indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir

¹ Cette liste n'est pas exhaustive.

² Contre-indiqué avec SPORANOX[®] d'après des études cliniques et/ou pharmacocinétiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et les informations ci-après).

³ Pour obtenir des renseignements sur l'administration parentérale du midazolam, voir plus loin le paragraphe traitant des benzodiazépines.

Agents prokinétiques gastro-intestinaux : La coadministration de SPORANOX[®] avec du cisapride peut augmenter la concentration plasmatique du cisapride, ce qui pourrait entraîner des événements cardiovasculaires graves. L'administration concomitante de SPORANOX[®] et du cisapride est donc contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Agonistes des récepteurs 5-HT₁ : La coadministration de SPORANOX[®] et de l'élétriptan peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'élétriptan, ce qui pourrait entraîner des événements indésirables graves. Par conséquent, l'utilisation concomitante de SPORANOX[®] et de l'élétriptan est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Alcaloïdes de l'ergot de seigle : L'administration concomitante de SPORANOX[®] et d'alcaloïdes de l'ergot de seigle, telles la dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine), l'ergotamine et la méthylergométrine (méthylergonovine) est contre-indiquée en raison du risque d'ischémie cérébrale et/ou périphérique (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Dans certains cas, la coadministration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antibiotiques macrolides et agents antifongiques) et d'alcaloïdes de l'ergot de seigle a entraîné une ischémie grave et/ou menaçant le pronostic vital, notamment des cas de gangrène et de décès.

Antiarythmiques : La quinidine et le disopyramide, antiarythmiques de classe IA, et les antiarythmiques de classe III tel le dofétilide sont reconnus pour allonger l'intervalle QT. La coadministration de quinidine ou de dofétilide avec SPORANOX[®] peut augmenter la concentration plasmatique de la quinidine ou du dofétilide, ce qui pourrait entraîner des événements cardiovasculaires graves. L'administration concomitante de SPORANOX[®] et de quinidine ou de dofétilide est donc contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'administration concomitante de digoxine ou de disopyramide avec SPORANOX[®] a pu entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de la digoxine (probablement par inhibition de la glycoprotéine P) ou du disopyramide. Il faudra surveiller de près les patients auxquels on aura coadministré SPORANOX[®] et l'un ou l'autre de ces médicaments.

Antibiotiques macrolides : L'érythromycine et la clarithromycine sont des inhibiteurs connus du CYP3A4 (voir le tableau 1.2) qui pourraient augmenter la concentration plasmatique de l'itraconazole. Lors d'une petite étude pharmacocinétique portant sur des patients infectés par le VIH, on a démontré que la clarithromycine augmentait la concentration plasmatique de l'itraconazole. De même, à la suite de l'administration de doses uniques de 1 gramme d'éthylsuccinate d'érythromycine et de 200 mg d'itraconazole, la C_{max} et l' $ASC_{0-\infty}$ moyennes de l'itraconazole avaient augmenté de 44 % (IC à 90 % : 119-175 %) et de 36 % (IC à 90 % : 108-171 %), respectivement.

Anticoagulants oraux : SPORANOX[®] accroît l'effet anticoagulant des médicaments coumariniques tels que la warfarine.

Anticonvulsivants : On a signalé des réductions de la concentration plasmatique de l'itraconazole lorsque SPORANOX[®] a été administré avec la phénytoïne. La carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne sont tous des inducteurs du CYP3A4. Bien que les interactions avec la carbamazépine et le phénobarbital n'aient pas fait l'objet d'une étude, on pourrait s'attendre à ce que l'administration concomitante de SPORANOX[®] et de ces médicaments entraîne une réduction de la concentration plasmatique de l'itraconazole. De plus, des études *in vivo* ont démontré une augmentation de la concentration plasmatique de la carbamazépine chez des sujets recevant du kétoconazole en concomitance. Bien qu'il n'existe aucune donnée clinique sur l'effet de l'itraconazole sur le métabolisme de la carbamazépine, en tenant compte des similitudes entre le kétoconazole et l'itraconazole, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante de SPORANOX[®] et de la carbamazépine cause une inhibition du métabolisme de cette dernière.

Antimycobactériens : Des études sur l'interaction médicamenteuse ont démontré que la concentration plasmatique des agents antifongiques azolés et de leurs métabolites (y compris l'itraconazole et l'hydroxy-itraconazole) était réduite de façon significative lorsque ces agents étaient administrés en concomitance avec la rifabutine ou la rifampicine. Des données *in vivo* suggèrent que la rifabutine est métabolisée en partie par le CYP3A4. SPORANOX[®] pourrait entraîner l'inhibition du métabolisme de la rifabutine. Bien que des résultats d'études formelles sur l'isoniazide ne soient pas disponibles, on doit s'attendre à des effets semblables. L'efficacité de SPORANOX[®] pourrait être sensiblement réduite si on l'administre avec un de ces agents. La coadministration n'est donc pas recommandée.

Antinéoplasiques : SPORANOX[®] peut inhiber le métabolisme du busulfan, du docétaxel et des alcaloïdes de la pervenche, ce qui pourrait augmenter la concentration plasmatique de ces agents antinéoplasiques.

Antipsychotiques : Le pimozide est reconnu pour allonger l'intervalle QT et il est partiellement métabolisé par le CYP3A4. La coadministration du pimozide et de SPORANOX[®] peut entraîner des événements cardiovasculaires graves. L'administration de SPORANOX[®] en concomitance avec le pimozide est donc contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Benzodiazépines : L'administration concomitante de SPORANOX[®] avec l'alprazolam, le diazépam, le midazolam oral ou le triazolam pourrait entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de ces benzodiazépines. L'augmentation de la concentration plasmatique pourrait potentialiser et prolonger les effets hypnotiques et sédatifs. L'administration concomitante de SPORANOX[®] avec le midazolam oral ou le triazolam est donc contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Si le midazolam est administré par voie parentérale, on doit procéder avec une précaution particulière et surveiller le patient de près puisque l'effet sédatif peut être prolongé.

Glucocorticostéroïdes : SPORANOX[®] a considérablement augmenté l'exposition systémique à la dexaméthasone administrée par voie orale ou intraveineuse (augmentations de 3,7 et 3,3 fois, respectivement), au budésonide inhalé (augmentation de 4,2 fois), à la fluticasone et à la méthylprednisolone, et en a accentué l'effet adrénosuppresseur. Un suivi étroit est recommandé lors de la coadministration de l'itraconazole et de ces médicaments.

Hypoglycémiant oraux : On a signalé des hypoglycémies graves chez des patients qui recevaient en concomitance des agents antifongiques azolés et des hypoglycémiant oraux. On doit surveiller de près la glycémie lorsque SPORANOX[®] est administré en concomitance avec des hypoglycémiant oraux.

Immunodépresseurs : L'administration concomitante de SPORANOX[®] et de la cyclosporine, du tacrolimus ou du sirolimus a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de ces immunodépresseurs.

Inhibiteurs calciques : On a signalé des cas d'œdème chez les patients recevant SPORANOX[®] en concomitance avec des inhibiteurs calciques de type dihydropyridine. Un ajustement posologique approprié peut s'avérer nécessaire.

Les inhibiteurs calciques peuvent avoir un effet inotrope négatif qui peut s'ajouter à celui de l'itraconazole. L'itraconazole peut entraver le métabolisme des inhibiteurs calciques tels que les dihydropyridines (p. ex. nifédipine et féléodipine) et le vérapamil. 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 nisoldipine est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : Les données pharmacocinétiques chez l'être humain suggèrent que SPORANOX[®] entrave le métabolisme de l'atorvastatine, de la cétivastatine, de la lovastatine et de la simvastatine. Ceci pourrait augmenter le risque de toxicité dans les muscles squelettiques (y compris la rhabdomyolyse). L'administration concomitante de SPORANOX[®] et des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels que la lovastatine et la simvastatine) est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Inhibiteurs de la protéase : L'administration concomitante de SPORANOX[®] et des inhibiteurs de la protéase métabolisés par le CYP3A4 (tels que l'indinavir, le ritonavir et le saquinavir) pourrait augmenter la concentration plasmatique de ces inhibiteurs de la protéase. De plus, l'administration concomitante de SPORANOX[®] avec l'indinavir ou le ritonavir (mais pas le saquinavir) peut augmenter la concentration plasmatique de l'itraconazole. La coadministration de l'association lopinavir/ritonavir et de l'itraconazole entraîne une hausse importante des concentrations d'itraconazole. Il faut donc user de prudence lorsque SPORANOX[®] et les inhibiteurs de la protéase doivent être administrés en concomitance.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : La névirapine est un inducteur du CYP3A4. Des études *in vivo* ont démontré que la névirapine active le métabolisme du kétoconazole, ce qui réduit significativement la biodisponibilité du kétoconazole. Aucune étude clinique n'a été faite sur l'utilisation de la névirapine avec l'itraconazole. Cependant, en raison des similitudes qui existent entre le kétoconazole et l'itraconazole, l'administration concomitante de SPORANOX[®] et de la névirapine est déconseillée.

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : Lors d'une étude clinique, huit sujets infectés par le VIH ont été traités par les capsules SPORANOX[®] à 100 mg deux fois par jour en concomitance avec la zidovudine (un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse) à $8 \pm 0,4$ mg/kg/jour. La pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été affectée. Les autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse n'ont pas fait l'objet d'études cliniques.

Polyènes : Des traitements antérieurs par l'itraconazole, comme par tout autre médicament azolé, peuvent réduire ou inhiber l'activité des polyènes tels que l'amphotéricine B. Cependant, la portée clinique de cet effet médicamenteux n'a pas été clairement définie.

Suppresseurs/neutralisants de l'acide gastrique : On a signalé une diminution de la concentration plasmatique de l'itraconazole lorsque les capsules SPORANOX[®] étaient administrées en concomitance avec des antagonistes des récepteurs H₂. Des études ont démontré que l'absorption d'itraconazole est altérée lorsque la production d'acide gastrique est réduite. Par conséquent, il est conseillé d'administrer les capsules SPORANOX[®] avec une boisson à base de cola si le patient souffre d'achlorhydrie ou s'il prend des antagonistes des récepteurs H₂ ou d'autres supprimeurs de l'acide gastrique. On doit administrer les antiacides au moins une heure avant ou deux heures après l'administration des capsules SPORANOX[®]. Lors d'une étude clinique, on a constaté que la biodisponibilité de l'itraconazole était significativement réduite lorsque des capsules SPORANOX[®] étaient administrées avec l'oméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons).

Autres :

- Le lévaccétilméthadol (lévométhadyl) est reconnu pour allonger l'intervalle QT et il est métabolisé par le CYP3A4. L'administration concomitante de lévaccétilméthadol et de SPORANOX[®] pourrait entraîner des événements cardiovasculaires graves. L'administration concomitante de SPORANOX[®] et de lévaccétilméthadol est donc contre-indiquée.

- L'halofantrine présente le potentiel d'allonger l'intervalle QT à des concentrations plasmatiques élevées. La prudence s'impose lorsque SPORANOX[®] est administré en même temps que l'halofantrine.
- Des données obtenues *in vitro* suggèrent que l'alfentanil est métabolisé par le CYP3A4. S'il est administré avec SPORANOX[®], la concentration plasmatique de l'alfentanil pourrait augmenter.
- Des données pharmacocinétiques chez l'être humain suggèrent que lorsqu'on administre SPORANOX[®] en concomitance avec la bupirone, la concentration plasmatique de la bupirone augmente de façon significative.
- L'itraconazole peut produire des hausses importantes de la concentration plasmatique de trazodone, ce qui risque d'avoir des effets indésirables. Il faut songer à utiliser une dose moins élevée de trazodone.
- Des données obtenues *in vitro* suggèrent que le trimétrexate est largement métabolisé par le CYP3A4. Un modèle de foie de rat *in vitro* a démontré que le kétoconazole inhibe fortement le métabolisme du trimétrexate. Bien qu'on ne dispose pas de données sur l'effet de l'itraconazole sur le métabolisme du trimétrexate, en raison des similitudes entre le kétoconazole et l'itraconazole, l'administration concomitante de SPORANOX[®] et du trimétrexate pourrait inhiber le métabolisme du trimétrexate.
- Le cilostazol est un médicament qui est métabolisé par le CYP3A4 et doit donc être utilisé avec prudence lorsqu'il est coadministré avec SPORANOX[®].
- L'administration concomitante de SPORANOX[®] avec du fentanyl pourrait augmenter ou prolonger les concentrations plasmatiques de ce dernier et pourrait entraîner une dépression respiratoire potentiellement fatale.

Interactions médicament-aliment

Les capsules SPORANOX[®] doivent être prises immédiatement après un repas complet pour en favoriser l'absorption optimale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique**).

Interactions médicament-herbe médicinale

Des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Des interactions avec des examens de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Lorsqu'un traitement par SPORANOX[®] (itraconazole) 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). En ce qui concerne le traitement des patients présentant une diminution de l'acidité gastrique, voir **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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Chez l'insuffisant hépatique

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

Chez l'insuffisant rénal

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole oral chez les insuffisants rénaux. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Chez l'insuffisant rénal; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale**).

Posologie recommandée et modification 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. Cette dose doit être portée à 200 mg/jour chez les patients neutropéniques et ceux atteints du sida.

Candidoses œsophagiennes

La dose recommandée est de 100 mg/jour pendant quatre semaines. Cette dose doit être portée à 200 mg/jour chez les patients neutropéniques et ceux atteints du sida.

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 1.3 : 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	100 mg die	3 mois
Paracoccidioïdomycose	100 mg die	6 mois
Chromomycose due à <i>Fonsecaea pedrosoi</i> due à <i>Cladosporium carrionii</i>	200 mg die 100 mg die	6 mois 3 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 200 mg une fois par jour pendant 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 1.4 : Posologie clinique recommandée pour l'onychomycose

	Pulse [†] 1		Pulse [†] 2		Pulse [†] 3
Foyer de l'onychomycose	Semaine 1	Semaines 2, 3, 4	Semaine 5	Semaines 6, 7, 8	Semaine 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		

[†] 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.

Omission d'une dose

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

Administration

Les capsules SPORANOX[®] doivent être avalées intactes.

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 au sujet de SPORANOX[®] (itraconazole), le charbon activé absorbe presque tous les médicaments ingérés couramment. On doit l'administrer le plus rapidement possible à la plupart des patients qui ont ingurgité des quantités potentiellement toxiques. Les traitements de soutien habituels doivent être administrés au besoin.

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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.

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.

Pharmacocinétique

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. La pharmacocinétique de l'itraconazole a été étudiée chez six hommes volontaires en santé qui ont reçu une dose unique de 100 mg d'itraconazole sous forme de capsule de polyéthylène glycol, avec ou sans aliments, dans le cadre d'une étude avec permutation. Les mêmes sujets ont également reçu avec des aliments 50 mg ou 200 mg d'itraconazole avec permutation. Dans cette étude, seules les concentrations plasmatiques d'itraconazole ont été mesurées.

Tableau 1.5 : 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 1.6 sont extraites d'une étude pharmacocinétique avec permutation dans laquelle 27 volontaires sains de sexe masculin ont pris une dose unique de 200 mg de SPORANOX[®] en capsules avec ou sans aliments.

Tableau 1.6 : Étude pharmacocinétique 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 _{1/2} (heures)	21 ± 5	21 ± 7	12 ± 3	12 ± 3

Les valeurs correspondent à la moyenne ± écart-type

L'équilibre dynamique a été atteint dans les 15 jours suivant l'administration de doses orales de 50 à 400 mg par jour. Les valeurs présentées dans le tableau 1.7 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 1.7 : 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 _{1/2} (heures)	64 ± 32	56 ± 24

Les valeurs correspondent à la moyenne ± écart-type

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

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 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.

Métabolisme : L'itraconazole est fortement transformé dans le foie en un grand nombre de métabolites. Un des métabolites 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.

Excrétion : L'excrétion fécale de la substance mère varie de 3 à 18 % de la dose. Moins de 0,03 % de la substance mère est éliminée dans l'urine. Après une semaine, environ 35 % de la dose est éliminée dans l'urine et 54 % dans les selles.

Populations et états pathologiques particuliers

Pédiatrie : Aucune donnée n'est disponible. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Pédiatrie.**

Gériatrie : Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Gériatrie.**

Insuffisance hépatique : Le métabolisme de l'itraconazole s'effectue principalement dans le foie. Les données pharmacocinétiques disponibles pour les patients insuffisants hépatiques sont limitées à des sujets prenant une dose unique de 100 mg de capsules SPORANOX[®]. Une étude pharmacocinétique portant sur une seule dose de 100 mg d'itraconazole (une capsule à 100 mg) a été effectuée auprès de six sujets sains et 12 sujets cirrhotiques. On a noté une réduction statistiquement significative de la C_{max} moyenne (47 %; C_{max} moyenne pour les patients cirrhotiques : 87 ± 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 ± 207 ng.h/ml, ASC moyenne chez les sujets sains : 1 856 ± 388 ng.h/ml). On ne dispose pas de données sur l'emploi de l'itraconazole à long terme chez les patients cirrhotiques. Il faut surveiller de près les patients présentant une dysfonction hépatique qui prennent de l'itraconazole. Avant d'instaurer un traitement avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, il faut tenir compte de la prolongation de la demi-vie d'élimination de l'itraconazole

qui a été observée chez les patients cirrhotiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatique/biliaire/pancréatique**).

Insuffisance rénale : Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole chez les insuffisants rénaux. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS –Rénal**). Les données pharmacocinétiques disponibles pour les patients atteints d'insuffisance rénale sont limitées à des sujets prenant une dose unique de 200 mg de capsules SPORANOX®. 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 ± É-T sont résumés ci-dessous.

Tableau 1.8 : Paramètres pharmacocinétiques moyens chez des insuffisants rénaux recevant une dose unique de 200 mg d'itraconazole par voie orale

Groupe de patients (n)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	ASC _{0-8h} (ng.h/ml)
Urémie (7)	4,0 ± 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 (CrCl moyenne de 13 ml/min/1,73m²), 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 1.8), 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les capsules SPORANOX® (itraconazole) 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.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

SPORANOX[®] (itraconazole) est offert sous forme de capsules rose et bleu contenant 100 mg d'itraconazole en granulés. Les capsules portent les inscriptions suivantes en blanc :

« JANSSEN » sur la coiffe et « SPORANOX » sur le corps.

100

Composition

Chaque capsule SPORANOX[®] contient 100 mg d'itraconazole avec : sphères de sucre (NF), hydroxypropylméthylcellulose, gélatine, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 1, FD&C bleu n° 2, D&C rouge n° 22 et D&C rouge n° 28.

Conditionnement

Les capsules SPORANOX[®] sont disponibles en flacons de PEHD contenant 30 capsules chacun et en boîtes PULSEPAK[®] contenant sept plaquettes alvéolées de quatre capsules chacune. La présentation en PULSEPAK[®] a été conçue spécialement pour le traitement de l'onychomycose.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

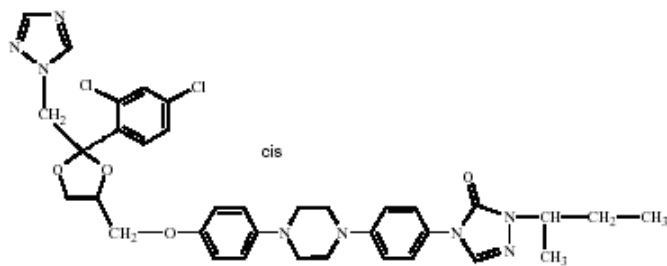
Substance médicamenteuse

Nom commun : itraconazole

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$, 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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.

Pharmacocinétique animale

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

Après l'administration d'une dose orale unique, l'itraconazole a été bien absorbé chez toutes les espèces étudiées. La biodisponibilité absolue de l'itraconazole oral chez des chiens à jeun a été de 48 % lorsque le médicament a été administré dans une solution aqueuse de β -cyclodextrine et de 10 à 30 % pour les capsules contenant le médicament dissous dans du PEG. Après l'administration d'une dose orale unique de ^3H -itraconazole, le médicament inchangé a représenté en moyenne 20 à 26 % de la radioactivité plasmatique chez le rat, 15 % chez le chien et 10 % chez l'être humain. La demi-vie plasmatique terminale de l'itraconazole a été de sept heures chez les rats mâles et les lapins, de 16 heures chez les rates et d'environ 50 heures chez les chiens. L'hydroxy-itraconazole a été le principal métabolite plasmatique chez toutes les espèces étudiées; son activité antifongique a été semblable à celle de l'itraconazole. Le rapport moyen entre l'aire sous la courbe (ASC) de l'hydroxy-itraconazole et celle de l'itraconazole inchangé a été de 1,1 chez le chien. La demi-vie terminale de l'hydroxy-itraconazole a été d'environ 35 heures chez le chien.

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

d'itraconazole passant d'environ 3 (à une dose de 10 mg/kg) à 0,5 à 0,8 (à une dose de 160 mg/kg).

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

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

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

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*, dont les dermatophytes (p. ex. *Microsporum*, *Trichophyton* et *Epidermophyton*), les levures (p. ex. *Candida* spp., *Malassezia* spp. et *Cryptococcus neoformans*), les champignons dimorphiques (p. ex. *Histoplasma*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis* et *Sporothrix schenckii*), divers micro-organismes responsables de la chromomycose et d'autres champignons, dont *Aspergillus fumigatus*.

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*.

Le spectre d'activité antifongique *in vitro* de l'itraconazole dans une infusion cœur-cerveille est présenté dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1 : Spectre d'activité antifongique *in vitro* de l'itraconazole dans un bouillon cœur-cerveille

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

¹ Milieu de culture : bouillon de Dixon

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

Les résultats *in vitro* varient considérablement selon le milieu de culture, la 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 *in vitro* sont : *Zygomycetes* (p. ex. espèces de *Rhizopus*, de *Rhizomucor*, de *Mucor* et d'*Absidia*), espèces de *Fusarium*, de *Scedosporium* et de *Scopulariopsis*.

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

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

Tableau 2.2 : Activité *in vivo* de l'itraconazole oral

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

^a Délai entre l'apparition de l'infection et le début du traitement/durée du traitement

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

^c Itraconazole administré par voie intraveineuse

^d IC = immunocompromis par du cyclophosphamide, des corticostéroïdes ou de la chlorméthine

^e 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.

Une activité a aussi été démontrée dans le cas d'infections fongiques superficielles en clinique causées par *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Malassezia furfur* et *Epidermophyton floccosum*.

Développement de résistance et de résistance croisée à l'itraconazole

Un traitement de trois jours à l'itraconazole n'a pas réduit la sensibilité de *C. albicans*, de *T. glabrata* et de *C. krusei* au médicament. De la même façon, la sensibilité de *M. furfur* n'a pas diminué à la suite de l'administration d'itraconazole pendant trois semaines. De plus, après six mois de traitement à l'itraconazole (200 mg deux fois par semaine), on n'a observé aucun changement significatif dans la CI₅₀ des 250 isolats de *C. albicans* testés. Cependant, l'apparition d'une résistance et les effets de l'administration pendant de longues périodes sur une plus grande variété d'espèces de champignons n'ont pas été évalués de façon systématique.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Tableau 2.3 : 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
	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 aux tests de chimie 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 épreuves 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.

Reproduction et tératologie

Études de segment I sur la reproduction

On a administré de l'itraconazole par gavage à des groupes de rats (24 mâles et 24 femelles pour chaque dose) dans le cadre d'une étude de segment I, en vue d'évaluer ses effets sur la fécondité des mâles et des femelles. On a 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 rats dans l'une des deux études.

Dans une étude de segment II effectuée chez des lapins, de l'itraconazole à raison de 5 mg/kg/jour (17 femelles), 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 rats à la dose de 80 mg/kg/jour, aucun effet embryotoxique, tératogène ou autre n'a été noté chez les rats. Dans une étude portant sur la

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

Mutagenèse

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

Carcinogénèse

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

Chez les souris, 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.

RÉFÉRENCES

1. Alcantara R, Garibay JM. Itraconazole therapy in dermatomycosis and vaginal candidiasis: efficacy and adverse effects profile in a large multicenter study. *Advances in Therapy* 1988; 5 (6): 326-334.
2. Blatchford NR. Treatment of oral candidosis with itraconazole: a review. 2^o Symposium international sur l'itraconazole, Anvers, Belgique, 22-23 juin 1989. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990; 23 (3) (Part 2): 565-567.
3. Borelli D. A clinical trial of itraconazole in the treatment of deep mycoses and leishmaniasis. *Reviews of Infectious Diseases* 1987; 9 (Suppl. 1):S57-S63.
4. Borgers M, Van de Ven MA. Mode of action of itraconazole: morphological aspects. *Mycoses* 1989; 32 (Suppl. 1): 53-60.
5. Cauwenbergh G, De Doncker P, Stoops K, De Dier A, Goyvaerts H, Schuermans V. Itraconazole in the treatment of human mycoses: Review of three years of clinical experience. *Reviews of Infectious Diseases* 1987; 9 (Suppl. 1): S146-S152.
6. De Beule K, De Doncker P, Cauwenbergh G *et al.* The treatment of aspergillosis and aspergilloma with itraconazole. Clinical results of an open international study (1982-1987). *Mycoses* 1988; 31 (9): 476-485.
7. Decroix J. Tinea Pedis (Mocassin-Type) Treated with itraconazole. *International Journal of Dermatology* 1995; 34 (2).
8. De Doncker P, Cauwenbergh G. Management of fungal skin infections with 15 days itraconazole treatment: a worldwide review. *Compte rendu du symposium "Fungal Infections in the Nineties and the Role of Oral Therapy"*, Londres, R.-U., 25 novembre 1989. *British Journal of Clinical Practice* 1990; 44 (9) (Suppl. 71):118-122.
9. De Doncker P, Decroix J, Pierard GE *et al.* Antifungal Pulse Therapy for Onychomycosis. *Archives of Dermatology* 1996; 132: 34-41.
10. Delescluse J. Itraconazole in pityriasis versicolor: a review. 2^o Symposium international sur l'itraconazole, Anvers, Belgique, 22-23 juin 1989. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990; 23 (3) (Part 2): 551-554.
11. De Repentigny L, Ratelle J, and the HIVIK Project Group. Itraconazole (I) vs ketoconazole (K) in HIV-positive patients with oropharyngeal and/or esophageal Candidiasis. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, Californie, É.-U., 11-14 octobre 1992.

12. Dismukes WE, Saag MS, Barg N *et al.* Summary of the treatment of histoplasmosis with itraconazole in an open-label long-term study. Rapport de recherche clinique, Janssen Pharmaceutica, mars 1989.
13. Dismukes WE, Saag MS, Kerkering T *et al.* Summary of the treatment of blastomycosis with itraconazole in an open-label long-term study. Rapport de recherche clinique, Janssen Pharmaceutica, avril 1990.
14. Dupont B, Drouhet E. Early experience with itraconazole *in vitro* and in patients: pharmacokinetic studies and clinical results. *Reviews of Infectious Diseases* 1978; 9: S71-S76.
15. Fung WKK, Lai CF. Chromomycosis and sporotrichosis: treatment with new azole antimycotics. 8th Regional Conference of Dermatology, 16-20 juin 1988; (Asie-Australie), Bali, Indonésie, partie 1, p. 99-104.
16. Grant SM, Clissold SP. Itraconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1989; 37: 310-344.
17. Graybill J, Bradsher R, Stevens D, Matthew E. Summary of the treatment of histoplasmosis with itraconazole in four open-label long-term studies. Rapport de recherche clinique, Janssen Pharmaceutica, décembre 1989.
18. Graybill J, Bradsher R, Stevens D. Summary of the treatment of blastomycosis with itraconazole in three open-label long-term studies. Rapport de recherche clinique, Janssen Pharmaceutica, décembre 1989.
19. Hardin TC, Graybill JR, Fetchick R, Woestenborghs R, Rinaldi MG, Kuhn JG. Pharmacokinetics of itraconazole following oral administration to normal volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1988; 32 (9): 1310-1313.
20. Hay RJ. Itraconazole 100 mg Capsules for Dermatormycosis. Summary of the efficacy and safety of a treatment of 1 week with 200 mg o.d. for tinea corporis/cruris and 200 mg b.i.d. for plantar tinea pedis. Janssen Research Foundation, Rapport d'experts cliniques, février 1996.
21. Heremans A. Summary on itraconazole for the treatment of onychomycosis with a shortened regime of 200 mg b.i.d. x 7 days/month for two or three months. Sommaire d'expert clinique, Janssen Research Foundation, avril 1995.
22. Heykants J, Michiels M, Meuldermans W *et al.* The pharmacokinetics of itraconazole in animals and man: an overview. Dans : R.A. Fromtling, réd. *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents*. J.R. Prous Science Publishers, S.A. 1987; p. 223-249.

23. Heykants J, Van Peer A, Van de Velde V *et al.* The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview. *Mycoses* 1989; 32 (Suppl. 1): 67-87.
24. Heyl T. Treatment of chromomycosis with itraconazole. *British Journal of Dermatology* 1985; 112 (6): 728-729.
25. Kagawa S. A double-blind comparative trial of itraconazole and griseofulvin against dermatophytosis. *The Clinical Report* 1991; 25(2): 103-120.
26. Lachapelle JM, De Doncker P, Tennstedt D, Cauwenbergh G, Janssen PAJ. Itraconazole compared with griseofulvin in the treatment of tinea corporis/cruris and tinea pedis/manus: An interpretation of the clinical results of all completed double-blind studies with respect to the pharmacokinetic profile. *Dermatology* 1992; 184: 45-50.
27. Moreno F, Hardin TC, Rinaldi MG, Graybill JR. Itraconazole-didanosine excipient interaction. *Journal of the American Medical Association* 1993; 269: 1508.
28. Naranjo MS, Trujillo M, Munera MI, Restrepo P, Gomez I, Restrepo A. Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazole. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* 1990; 28:67-76.
29. Negroni R, Palmieri O, Koren F, Tiraboschi IN, Galimberti RL. Oral treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis with itraconazole in humans. *Reviews of Infectious Diseases* 1987; 9 (Suppl. 1): S47-S50.
30. Notowicz A, Koster M. Itraconazole versus griseofulvin. A double-blind comparison in patients with tinea corporis and tinea cruris. *Journal of Dermatological Treatment* 1992; 3: 23-25.
31. Panagiotidou D, Kousidou T, Chaidemenos G *et al.* A comparison of itraconazole and griseofulvin in the treatment of tinea corporis and tinea cruris: a double-blind study. *The Journal of International Medical Research* 1992; 20: 392-400.
32. Parent D, Decroix J, Heenen M. Clinical Experience with Short Schedules of Itraconazole in the Treatment of Tinea corporis and/or Tinea cruris. *Dermatology* 1994; 189: 378-381.
33. Pierard GE, Arrese JE, De Doncker P. Antifungal activity of itraconazole and terbinafine in human stratum corneum: A comparative study. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 428-435.
34. Restrepo A, Robledo J, Gomez I, Tabares AM, Gutierrez R. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. *Archives of Dermatology* 1986; 122: 413-417.

35. Restrepo A, Gomez I, Robledo J, Patino MM, Cano LE. Itraconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis. A preliminary report. *Reviews of Infectious Diseases* 1987; 9 (Suppl. 1): S51-S56.
36. Restrepo A, Gonzalez A, Gomez I, Arango M, De Bedout C. Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole. First International Conference on Drug Research in Immunologic and Infectious Diseases: Antifungal Drugs: Synthesis, Preclinical and Clinical Evaluation, New York, 8-10 octobre 1987. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1988; 544:504-516.
37. Saul A, Bonifaz A. Itraconazole in common dermatophyte infections of the skin: fixed treatment schedules. 2^e Symposium international sur l'itraconazole, Anvers, Belgique, 22-23 juin 1989. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990; 23 (3) (Part 2): 554-558.
38. Shafer J. Integrated summary of information on the effectiveness of itraconazole capsules in the treatment of onychomycosis of the toenail. Rapport de recherche clinique, Janssen Research Foundation, juillet 1994.
39. Smith DE, Midgely J, Allan M, Connolly GM, Gazzard BG. Itraconazole versus ketoconazole in the treatment of oral and oesophageal candidosis in patients infected with HIV. *AIDS* 1991; 5: 1367-1371.
40. Tucker RM, Williams PL, Arathoon EG, Stevens DA. Treatment of mycoses with itraconazole. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1988; 544:451-470.
41. Van Cauteren H, Coussement W, Vandenberghe J, Herin V, Vanparys PH, Marsboom R. The toxicological properties of itraconazole. Dans: R.A. Fromtling, réd. *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents*. J.R. Prous Science Publishers, S.A. 1987; 263-271.
42. Van Cutsem J. Oral, topical and parenteral antifungal treatment with itraconazole in normal and in immunocompromised animals. *Mycoses* 1989; 32 (Suppl. 1): 14-35.
43. Van Cutsem J. The *in-vitro* antifungal spectrum of itraconazole. *Mycoses* 1989; 32 (Suppl. 1):7-14.
44. Van Cutsem J, Van Gerven F, Janssen PAJ. The *in vitro* and *in vivo* antifungal activity of itraconazole. Dans : R.A. Fromtling *et al.*, réd. "Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents. Telesymposia proceedings". J.R. Prous Science Publishers, Barcelone, 1987.
45. Vanden Bossche H, Marichal P, Gorrens J, Coene MC, Willemsens G, Bellens D, Roels J, Moereels H, Janssen PAJ. Biochemical approaches to selective antifungal activity. Focus on azole antifungals. *Mycoses* 1989; 32 (Suppl. 1): 35-53.

46. Van Hecke E, Van Cutsem J. Double-blind comparison of itraconazole with griseofulvin in the treatment of tinea pedis and tinea manuum. *Mycoses* 1988; 31 (12):641-649.
47. Warnock DW, Turner A, Burke J. Comparison of high performance liquid chromatographic and microbiological methods for determination of itraconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1988; 21:93-100.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **SPORANOX**^{®*} Capsules d'itraconazole

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

Cette information est destinée aux patients auxquels on a prescrit les capsules **SPORANOX**[®] pour traiter des infections fongiques de la peau, de la bouche, des yeux, des ongles et des organes internes. Ces renseignements ne prennent pas la place d'une discussion entre vous et votre médecin. Seul votre médecin peut décider si le traitement par **SPORANOX**[®] est approprié pour vous.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

Ces renseignements à l'intention du patient portent uniquement sur **SPORANOX**[®] sous forme de capsules. Vous recevrez les capsules dans un flacon pour médicaments ou dans un emballage **PULSEPAK**[®]. Ce dernier contient 28 capsules pour traiter une infection fongique des ongles.

Les effets de ce médicament :

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 des ongles, il se peut qu'une amélioration ne soit évidente que plusieurs mois après la fin du traitement, étant donné qu'il faut généralement six mois pour que l'ongle des doigts repousse et douze mois pour l'ongle des orteils. De plus, **SPORANOX**[®] persiste dans l'ongle longtemps après l'arrêt du traitement.

Dans le cas des infections de la peau, les lésions ne disparaîtront complètement que quelques semaines après

la fin du traitement. Ceci est caractéristique des plaques de mycose : le médicament tue le champignon, mais les lésions ne disparaissent qu'avec la régénération du nouveau tissu.

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

- 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 devriez pas prendre **SPORANOX**[®]. Si vous recevez un traitement contre un autre type d'infection fongique et que votre médecin décide de vous prescrire **SPORANOX**[®], assurez-vous d'obtenir de l'assistance médicale immédiate si vous présentez des signes d'insuffisance cardiaque (voir **EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**);
- si vous prenez certains médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**);
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à l'itraconazole ou à l'un des ingrédients contenus dans les capsules **SPORANOX**[®] (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**);
- si vous avez une infection fongique de la peau ou des ongles et que vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

L'ingrédient médicinal est :

l'itraconazole

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les capsules contiennent : sphères de sucre, hypromellose et macrogol. La capsule même est composée de : dioxyde de titane, indigotine, érythrosine et gélatine.

Les formes posologiques sont :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Toxicité hépatique (voir **EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**)
- Toxicité cardiaque (voir **EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**)
- Interactions médicamenteuses (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)

Le traitement par **SPORANOX**[®] ne convient pas à toutes les personnes. Votre médecin décidera si **SPORANOX**[®] est le

traitement approprié pour vous. Certains patients ne devraient pas prendre les capsules SPORANOX[®] parce qu'ils peuvent présenter certains problèmes de santé ou être en train de prendre des médicaments pouvant entraîner des problèmes médicaux graves ou pouvant mettre leur vie en danger s'ils sont pris en même temps que SPORANOX[®].

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

Donnez aussi à votre médecin ou à votre pharmacien le nom de tous les médicaments que vous prenez, prescrits et en vente libre, y compris les suppléments diététiques et les remèdes à base de plantes médicinales.

Informez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser les capsules SPORANOX[®] si :

- vous souffrez ou avez souffert d'une maladie du cœur, y compris une insuffisance cardiaque congestive;
- vous avez un taux élevé ou une anomalie des enzymes hépatiques, si vous présentez une maladie évolutive du foie ou si vous avez subi une atteinte hépatique toxique avec la prise d'autres médicaments;
- vous êtes atteint de neutropénie (nombre de globules blancs peu élevé), du sida ou si vous avez reçu une greffe d'organes;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à l'itraconazole ou à l'un des ingrédients contenus dans les capsules SPORANOX[®].

Ne prenez pas les capsules SPORANOX[®] si vous êtes enceinte ou que vous pensez devenir enceinte (à moins que votre médecin sache que vous êtes enceinte et juge que SPORANOX[®] vous est nécessaire) dans les deux mois suivant la fin du traitement.

Si vous pouvez devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par SPORANOX[®] et pendant les deux mois suivant la fin du traitement. Demandez à votre médecin de vous parler des méthodes efficaces de contraception.

Ne prenez pas les capsules SPORANOX[®] si vous allaitez ou alors cessez d'allaiter si vous prenez SPORANOX[®].

Les données scientifiques sur l'emploi des capsules SPORANOX[®] chez les enfants étant limitées, l'utilisation de ce produit n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Une grande variété de médicaments sont susceptibles d'interagir avec SPORANOX[®]. Ne prenez pas les capsules SPORANOX[®] si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- quinidine (tels Cardioquin[®], Quinidex[®]), dofétilide[‡], lévaccétylméthadol[‡] (lévométhadyl), cisapride[‡] et pimozide (tel Orap[®]), qui pourraient entraîner une anomalie grave du rythme cardiaque ou même mettre la vie en danger
- inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase telles la lovastatine (Mevacor[®]) et la simvastatine (Zocor[®]), dont l'administration avec SPORANOX[®] pourrait entraîner une grave détérioration des tissus musculaires
- triazolam (tel Halcion[®]) et midazolam (tel Versed[®]), qui pourraient aggraver ou prolonger la somnolence
- alcaloïdes de l'ergot de seigle telles la dihydroergotamine, l'ergotamine, l'ergométrine (ergonovine) et la méthylergométrine[‡] (méthylergonovine), qui pourraient entraîner une ischémie (diminution de l'apport de sang au cerveau et/ou aux membres) grave ou menaçant le pronostic vital
- élériptan (tel Relpax[®]), un antimigraineux qui pourrait entraîner de graves effets secondaires
- nisoldipine[‡], un médicament pour traiter l'angine de poitrine et la tension artérielle élevée.

D'autres médicaments peuvent également interagir avec les capsules SPORANOX[®], y compris :

- fentanyl et alfentanil, de puissants médicaments contre la douleur
- carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital, des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie
- rifampicine, rifabutine, isoniazide, clarithromycine et érythromycine, des médicaments pour traiter les infections
- digoxine, disopyramide, cilostazol[‡] et inhibiteurs calciques (tels nifédipine, félodipine et vérapamil), des médicaments qui agissent sur le cœur et les vaisseaux sanguins
- warfarine, un médicament qui ralentit la coagulation sanguine
- budésonide, dexaméthasone, fluticasone et méthylprednisolone, des médicaments contre l'inflammation, l'asthme et les allergies
- certains médicaments utilisés pour traiter le sida/VIH, connus sous le nom d'inhibiteurs de la protéase, ainsi que la névirapine
- busulfan, docétaxel et alcaloïdes de la pervenche, des anticancéreux
- alprazolam, diazépam et buspirone, des médicaments contre l'insomnie ou l'anxiété
- atorvastatine et cériastatine[‡], des médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol
- médicaments oraux contre le diabète, tel que le répaglinide

- trazodone, un antidépresseur
- triméthexate, un médicament pour traiter la pneumonie grave
- cyclosporine, tacrolimus et sirolimus, des médicaments qui sont habituellement administrés après une greffe d'organe
- halofantrine[‡], un médicament utilisé pour traiter la malaria.

[‡] Non commercialisé au Canada

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Étant donné que les capsules SPORANOX[®] sont mieux absorbées par l'organisme lorsqu'on les prend avec de la nourriture, il faut toujours les prendre pendant ou immédiatement après un repas complet. Avalez-les 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[®].

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 médecin.

L'emballage PULSEPAK[®] de SPORANOX[®]

Si on vous a prescrit la présentation en PULSEPAK[®], vous prendrez les capsules SPORANOX[®] pendant une semaine et vous ne prendrez alors aucune capsule pendant les trois semaines suivantes, pour ensuite recommencer le traitement d'une semaine. C'est ce qu'on appelle une « posologie pulsée ». L'emballage PULSEPAK[®] de SPORANOX[®] contient une quantité suffisante de médicament pour un « pulse » (traitement d'une semaine). L'emballage PULSEPAK[®] de SPORANOX[®] est utilisé seulement pour traiter les infections fongiques des ongles.

L'emballage PULSEPAK[®] de SPORANOX[®] est accompagné d'instructions spéciales. Il contient sept plaquettes alvéolées – une pour chaque jour de traitement. Chaque plaquette contient quatre capsules. En regardant la plaquette au verso, pliez-la en deux en suivant la ligne pointillée, ensuite décollez la pellicule protectrice pour enlever deux capsules.

Posologie pour traiter les infections fongiques des ongles :

- Prenez deux capsules le matin et deux capsules le soir. Ceci signifie que vous prendrez quatre capsules chaque jour pendant sept jours. À la fin des sept jours, vous aurez pris toutes les capsules contenues dans l'emballage PULSEPAK[®].
- Une fois le PULSEPAK[®] fini, vous ne devez prendre aucune capsule SPORANOX[®] pendant les trois semaines suivantes. Malgré le fait de ne prendre aucune capsule pendant ce temps, le traitement par SPORANOX[®] continue à agir dans vos ongles contre l'infection fongique.
- Vous aurez besoin de plus d'un « pulse » pour vous débarrasser de l'infection fongique des ongles. Lorsque votre médecin vous prescrit l'administration d'un autre pulse, assurez-vous de renouveler votre prescription avant la fin de la quatrième semaine.
- Vous pouvez attendre de 6 à 9 mois après la fin du traitement pour que les lésions des ongles disparaissent. Une fois que le médicament a éliminé le champignon, l'ongle doit repousser et ceci prend plusieurs mois. Vous devez donc interrompre le traitement conformément à la prescription de votre médecin, même si vous ne voyez pas d'amélioration.

Dose habituelle :

Selon le type et le site de l'infection fongique, votre médecin décidera quelle est la bonne dose de SPORANOX[®] pour vous ainsi que la durée du traitement qui vous convient le mieux. Vous recevrez soit un flacon de capsules soit un emballage PULSEPAK[®]. Assurez-vous de ne pas omettre de doses et de finir toutes les capsules conformément à la prescription de votre médecin.

Surdose :

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

Dose oubliée :

Si vous avez oublié ou omis de prendre des doses de capsules SPORANOX[®], demandez à votre médecin ce que vous devriez faire des doses omises. Ne prenez pas de dose double.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

Le traitement par SPORANOX[®] peut causer d'autres effets secondaires, y compris dérangements d'estomac, vomissements, douleurs abdominales, constipation, maux de tête, étourdissements, troubles menstruels, dysfonction érectile, faiblesse ou douleur musculaires, douleur aux articulations, goût désagréable, hypersensibilité au soleil, perte de cheveux, inflammation du pancréas et fièvre.

Signalez tout effet secondaire à votre médecin ou pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes / effets <i>Tous les effets secondaires suivants sont peu fréquents :</i>	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et contactez votre médecin ou pharmacien immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Troubles du cœur			
Essoufflement			✓
Gonflement inhabituel des pieds, chevilles ou jambes			✓
Prise de poids subite			✓
Fatigue inhabituelle			✓
Crachats de glaires blanches ou rosées			✓
Augmentation inhabituelle de la fréquence cardiaque			✓
Réveil inhabituel la nuit			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes / effets <i>Tous les effets secondaires suivants sont peu fréquents :</i>	Consultez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement		Cessez de prendre le médicament et contactez votre médecin ou pharmacien immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Troubles du foie			
Fatigue inhabituelle			✓
Perte de l'appétit			✓
Nausées			✓
Douleurs abdominales			✓
Vomissements			✓
Peau ou yeux jaunes			✓
Urine foncée			✓
Selles claires			✓
Troubles nerveux			
Fourmillements ou engourdissement aux mains ou aux pieds		✓	
Hypersensibilité			
Éruption cutanée			✓
Démangeaisons			✓
Urticaire			✓
Difficulté à respirer, essoufflement ou gonflement du visage			✓
Autres			
Vision trouble ou double		✓	
Tintements d'oreilles		✓	
Perte du contrôle de l'urine ou mictions 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[®].

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise des capsules SPORANOX[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez tous les médicaments, y compris les capsules SPORANOX[®], hors de la portée des enfants.

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

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

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.janssen.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Janssen Inc. au 1 800 567-3331.

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

Dernière révision : janvier 2011

Toutes les marques mentionnées sont des marques déposées des fabricants des produits correspondants.