

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
7 juin 2017

### *itraconazole*

#### SPORANOX 100 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 334 628 8 8)

#### SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable

B/1 flacon en verre de 150 ml (CIP : 34009 345 020 6 4)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	J02AC02 (Antimycosique à usage systémique : dérivé triazolé)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><b><u>SPORANOX, gélule :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• « Mycoses superficielles             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kératites fongiques notamment à <i>Aspergillus</i>.</li> <li>- Pityriasis versicolor, dermatophyties cutanées : lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.</li> <li>- L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.</li> </ul> </li> <li>• Mycoses systémiques ou viscérales             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspergillomes inopérables symptomatiques.</li> <li>- Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante, y compris chez l'immunodéprimé.</li> <li>- Aspergillose invasive de l'immunodéprimé : l'expérience est encore trop limitée pour préciser la place de l'itraconazole par rapport à l'amphotéricine B, en particulier chez le neutropénique. Quelques observations suggèrent son intérêt en relais de l'amphotéricine B sans qu'il soit possible de préciser la durée utile du traitement d'attaque par l'amphotéricine B.</li> <li>- Chromomycoses.</li> <li>- Histoplasmoses.</li> <li>- Paracoccidioïdomycoses.</li> </ul> </li> </ul>

- Sporotrichoses et autres mycoses rares à germes sensibles. »

**SPORANOX, solution buvable :**

**« Ce médicament est indiqué dans le traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH. »**

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : SPORANOX 100 mg, gélule : 26/02/1992 SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable : 30/12/1997
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle.
Classification ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J02 Antimycosiques à usage systémique J02A Antimycosiques à usage systémique J02AC Dérivés triazoles J02AC02 itraconazole

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 17/07/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 11/04/2012, la Commission a considéré que le SMR de SPORANOX restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### SPORANOX, gélule :

- « Mycoses superficielles
  - Kératites fongiques notamment à *Aspergillus*.
  - Pityriasis versicolor, dermatophyties cutanées : lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.
  - L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.
- Mycoses systémiques ou viscérales
  - Aspergillomes inopérables symptomatiques.
  - Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante, y compris chez l'immunodéprimé.
  - Aspergillose invasive de l'immunodéprimé : l'expérience est encore trop limitée pour préciser la place de l'itraconazole par rapport à l'amphotéricine B, en particulier chez le neutropénique.  
Quelques observations suggèrent son intérêt en relais de l'amphotéricine B sans qu'il soit possible de préciser la durée utile du traitement d'attaque par l'amphotéricine B.
  - Chromomycoses.
  - Histoplasmoses.
  - Paracoccidioïdomycoses.
  - Sporotrichoses et autres mycoses rares à germes sensibles ».

#### SPORANOX, solution buvable :

« Ce médicament est indiqué dans le traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

## 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité : une revue de Cochrane ayant évalué les traitements oraux (terbinafine, itraconazole, fluconazole, griséofulvine) des infections fongiques cutanées du pied<sup>1</sup>.

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2016). Au cours de cette période, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatifs du 17/08/2016, 29/08/2016 et 24/11/2016) et ont notamment concerné les rubriques « 4.3 Contre-indications », « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » (cf. annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel - hiver 2016), la spécialité SPORANOX 100 mg, gélule a fait l'objet de 2 335 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

La spécialité SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable n'est pas suffisamment prescrite en ville pour figurer dans ce panel.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les mycoses systémiques ou viscérales, sur les mycoses superficielles et sur les candidoses orales et/ou œsophagiennes et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>2,3,4,5,6</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 11/04/2012, la place de SPORANOX dans la stratégie thérapeutique, décrite ci-après, n'a pas été modifiée :

---

<sup>1</sup> Bell-Syer SE, Khan SM, Torgerson DJ. Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD003584.

<sup>2</sup> Patterson TF. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;15;63(4):e1-e60.

<sup>3</sup> Pappas PG. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 ; 15;62(4):e1-50.

<sup>4</sup> Galgiani JN. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2016 ; 15;63(6):e112-46.

<sup>5</sup> Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Rapport 2013.

<sup>6</sup> Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Polycopié national. 2014.

- Mycoses systémiques ou viscérales

L'aspergillose invasive disséminée de l'immunodéprimé est une infection pulmonaire grave qui survient principalement après greffe de moelle osseuse ou chimiothérapie d'induction de leucémie aiguë. Le voriconazole par voie intraveineuse est le traitement de première intention, relayé par la forme orale. La caspofungine, le posaconazole et l'itraconazole représentent des alternatives par voie orale.

Les aspergilloses broncho-pulmonaires et pulmonaires nécrosantes sont le plus souvent observées chez les immunodéprimés. L'itraconazole peut être proposé en première intention en alternative au voriconazole, en association à une corticothérapie.

L'aspergillome est dû au développement d'une masse mycélienne dans une cavité broncho-pulmonaire (caverne tuberculeuse, bulle d'emphysème...). Le traitement de première intention est la chirurgie. En cas de contre-indication ou en complément de la chirurgie, l'itraconazole peut être utilisé mais la dose et la durée du traitement ne sont pas parfaitement établies.

Les chromomycoses sont dues à des espèces sensibles à l'itraconazole ; l'alternative thérapeutique est la terbinafine.

Les mycoses exotiques (histoplasmoses, paracoccidioïdomycoses, sporotrichoses, pénicillioses à *P. marneffeï*, blastomycoses) sont des infections fongiques rares en France, pouvant toucher les patients immunodéprimés, mais de plus en plus fréquemment observées après un voyage en zone d'endémie. Les formes pulmonaires aiguës isolées guérissent habituellement spontanément.

En cas d'absence d'amélioration, de persistance de la fièvre ou en cas de symptomatologie pulmonaire aiguë, l'itraconazole est le traitement de première intention.

- Mycoses superficielles

Dans les mycoses superficielles, le traitement par voie locale est le plus souvent suffisant. Dans les dermatophyties, un traitement systémique n'est nécessaire qu'en cas de lésions étendues, multiples, anciennes et/ou récidivantes. Dans le traitement du pityriasis versicolor, un traitement oral est exceptionnellement nécessaire en cas d'infection répandue ne répondant pas aux traitements topiques.

Lorsqu'un traitement oral est nécessaire, l'itraconazole n'est pas l'antifongique de première intention. L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.

- Candidoses orales et/ou œsophagiennes

Le traitement précoce de la candidose orale limite le risque de survenue d'une candidose œsophagienne. Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques locaux en bains de bouche ou en comprimés muco-adhésifs (nystatine, amphotéricine B, miconazole).

Chez l'immunodéprimé, la candidose orale nécessite en première intention un traitement par un antifongique local. En cas de mauvaise observance, d'échec du traitement local ou de forme étendue, on utilise le fluconazole. En cas de candidoses réfractaires au fluconazole, l'itraconazole en solution buvable peut être proposé.

Une candidose œsophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole per os. L'itraconazole en solution, l'amphotéricine B sous forme liposomale en cas d'insuffisance rénale, sont des traitements de deuxième intention. D'autres antifongiques, tels la caspofungine, le voriconazole en comprimé muco-adhésif, la micafungine ou le posaconazole, peuvent être utilisés en cas d'échec clinique ou selon les données de l'antifongigramme.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 11/04/2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les mycoses systémiques, en particulier les aspergilloses et les histoplasmoses, sont des infections hétérogènes parfois sévères dont le traitement est indispensable. Les infections mycosiques cutanéomuqueuses sont habituellement des lésions superficielles peu sévères mais gênantes.
- ▶ Les spécialités SPORANOX entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités SPORANOX est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention selon l'indication thérapeutique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPORANOX reste important dans les indications de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## Tableau comparatif des RCP

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p>Ce médicament est CONTRE-INDIQUÉ dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit,</li> <li>En association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs, le bépridil, le cisapride, la mizolastine, le pimozide, l'atorvastatine, la simvastatine, le sertindole, le triazolam, le vardénafil (chez l'homme de plus de 75 ans)</li> <li>L'allaitement est contre-indiqué si le nourrisson est traité par cisapride (voir rubrique 4.6).</li> </ul> <p>SPORANOX gélule ne doit pas être administré aux patients ayant une dysfonction ventriculaire démontrée tels qu'une insuffisance cardiaque congestive ou des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sauf en cas d'infections sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. (cf. rubrique 4.4.)</p>	<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p>Ce médicament est CONTRE-INDIQUÉ dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit,</li> <li><del>En association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs, le bépridil, le cisapride, la mizolastine, le pimozide, l'atorvastatine, la simvastatine, le sertindole, le triazolam, le vardénafil (chez l'homme de plus de 75 ans)</del></li> <li><del>L'allaitement est contre-indiqué si le nourrisson est traité par cisapride (voir rubrique 4.6).</del></li> <li>SPORANOX gélule ne doit pas être administré aux patients ayant une dysfonction ventriculaire démontrée tels qu'une insuffisance cardiaque congestive ou des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sauf en cas d'infections sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. (cf. rubrique 4.4.)</li> <li><u>La co-administration d'un grand nombre de substrats du CYP3A4 est contre-indiquée avec SPORANOX gélule. Une augmentation de la concentration plasmatique de ces médicaments, provoquée par la co-administration avec l'itraconazole, peut augmenter ou prolonger les effets thérapeutiques ou indésirables à un tel niveau que des situations potentiellement graves peuvent survenir. Par exemple l'augmentation de la concentration plasmatique de certains de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et des tachycardies ventriculaires incluant la survenue de torsades de pointes, une arythmie potentiellement létale (des exemples spécifiques sont listés dans la rubrique 4.5).</u></li> <li>SPORANOX gélule ne doit pas être administré en association avec : les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (tels que dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, methysergide), l'alfuzosine, l'aliskiren, l'atorvastatine, l'avanafil, la colchicine (chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère), le dabigatran, la dapoxétine, la dompéridone, la dronédarone, l'éplérenone, la fésotérodine (chez les sujets ayant une atteinte de la fonction rénale modérée à sévère ou un trouble de la fonction hépatique modéré à sévère), l'ivabradine, le lométapide, la lurasidone, le millepertuis, la mizolastine, l'association ombitasvir + paritaprévir, le pimozide, la quétiapine, la quinidine, la ranolazine, le sildénafil (dans l'indication du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire), la simvastatine, la solifénacine (chez les sujets ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ou une insuffisance hépatique modérée à sévère), la télithromycine (chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique sévère), le ticagrélor, le vardénafil (chez l'homme de plus de 75 ans) (voir rubrique 4.5).</li> </ul>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><u>Mises en garde</u></p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><u>Mises en garde</u></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p>[...]</p> <p>Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>en association avec l'alfuzosine, le busulfan, la buspirone, l'ébastine, l'halofantrine, les immunosuppresseurs, l'irinotécan, la lercanidipine, la luméfántrine, le midazolam per os, la quétiapine, la quinidine, le tacrolimus, la toltérodine, le vardénafil (chez l'homme jusqu'à 75 ans) et les vinca-alcaloïdes cytotoxiques.</li> </ul> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p>Ce médicament est <del>GENELEMENT</del> DECONSEILLE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>en association avec <del>l'alfuzosine</del>, <del>l'apixaban</del>, <del>la bédaguiline</del>, <del>la buspirone</del>, le busulfan, la <del>buspirone</del>, <del>colchicine</del> (sauf chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère : association contre-indiquée, voir rubrique 4.5), <del>la darifénacine</del>, l'ébastine, <del>les inhibiteurs des tyrosines kinases suivants : [axitinib, bosutinib, dabrafénib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib]</del>, l'halofantrine, <del>l'halopéridol</del>, les immunosuppresseurs, <del>[ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus]</del>, <del>les inducteurs enzymatiques suivants : [carbamazépine, dabrafénib, éfavirenz, enzalutamide, esclicarbazépine, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine]</del>, l'irinotécan, la lercanidipine, <del>la luméfántrine</del>, le midazolam per os, <del>la quétiapine</del>, <del>la quinidine</del>, <del>l'oxycodone</del>, le <del>taecrolimus</del>, <del>régorafénib</del>, le rivaroxaban, le riociguat, le siméprévir, le <del>adalafil</del> (dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ou des symptômes et signes de l'hypertrophie bénigne de la prostate), <del>la tamsulosine</del>, la toltérodine, <del>la trabectédine</del>, le vardénafil (chez l'homme jusqu'à 75 ans) et les vinca-alcaloïdes cytotoxiques. (voir rubrique 4.5).</li> </ul> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p>[...]</p>
<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p>Certains médicaments possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.</p> <p><b>Associations contre-indiquées</b></p> <p><b>+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs</b></p> <p>Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.</p> <p><b>+ Atorvastatine</b></p> <p>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine).</p> <p><b>+ Bépridil</b></p> <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p><b>+ Cisapride</b></p> <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p><b>+ Mizolastine</b></p> <p>Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p>	<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><del>Certains médicaments possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.</del></p> <p><b>Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)</b></p> <p><b>+ <del>Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (tels que dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine et méthysergide) :</del></b></p> <p>Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.</p> <p><b>+ <del>Alfuzosine+.</del></b></p> <p><del>Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.</del></p> <p><b>+ <del>Aliskiren</del></b></p> <p><del>Augmentation, de près de 6 fois des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables.</del></p> <p><b>+ Atorvastatine</b></p> <p>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine).</p> <p><b>+ Bépridil</b></p> <p><b>+ Avanafil</b></p> <p><del>Augmentation très importante des concentrations plasmatiques de l'avanafil avec risque d'hypotension.</del></p> <p><b>+ Colchicine chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique</b></p>



Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p><b>+ Pimozide</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p><b>+ Sertindole</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p><b>+ Simvastatine</b> Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine).</p> <p><b>+ Triazolam</b> Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration importante de la sédation.</p> <p><b>+ Vardénafil</b> Chez l'homme de plus de 75 ans : augmentation très importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère.</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p><b>+ Alfuzosine</b> Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.</p> <p><b>+ Buspirone</b> Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration importante de la sédation.</p> <p><b>+ Busulfan</b> Avec le busulfan à fortes doses : doublement des concentrations de busulfan par l'itraconazole.</p> <p><b>+ Ebastine</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital).</p> <p><b>+ Halofantrine</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'azolé antifongique. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.</p> <p><b>+ Immunosuppresseurs</b> Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.</p>	<p><u>sévère</u> <u>Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.</u></p> <p><b>+ Dabigatran</b> <u>Augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.</u></p> <p><b>+ Dapoxétine</b> <u>Risque majoré de majoration des effets indésirables notamment à type de vertiges ou de syncopes.</u></p> <p><b>+ Dompéridone</b> <u>Augmentation des concentrations plasmatiques de dompéridone par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Dronédarone</b> <u>Augmentation importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme.</u></p> <p><b>+ Eplérénone</b> <u>Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'éplérénone par l'itraconazole et de ses effets indésirables, notamment l'hyperkaliémie.</u></p> <p><b>+ Fésotérodine chez les sujets avec insuffisance rénale modérée à sévère ou insuffisance hépatique modérée à sévère</b> <u>Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes cardiaque.</u></p> <p><b>+ Cisapride</b> <u>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</u></p> <p><b>+ Ivabradine</b> <u>Augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'itraconazole).</u></p> <p><b>+ Lomitapide</b> <u>Augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Lurasidone</b> <u>Augmentation des concentrations plasmatiques de la lurasidone par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Millepertuis</b> <u>Risque de diminution importante des concentrations plasmatiques d'itraconazole, avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.</u></p> <p><b>+ Mizolastine</b> <u>Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</u></p> <p><b>+ Ombitasvir + Paritaprévir</b> <u>Augmentation des concentrations plasmatiques de la bithérapie par diminution de son métabolisme</u></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p><b>+ Irinotécan</b> Risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.</p> <p><b>+ Lercanidipine</b> Risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.</p> <p><b>+ Luméfantrine</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le torsadogène associé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.</p> <p><b>+ Midazolam per os</b> Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam en cas de traitement par l'azolé antifongique.</p> <p><b>+ Quétiapine</b> Augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.</p> <p><b>+ Quinidine</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, ainsi que d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive (cinchonisme), par diminution du métabolisme hépatique de la quinidine. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et ECG.</p> <p><b>+ Tacrolimus</b> Augmentation possible des concentrations sanguines de tacrolimus (inhibition de son métabolisme intestinal) et de la créatininémie. Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de tacrolimus et adaptation éventuelle de la posologie.</p> <p><b>+ Toltérodine</b> Augmentation des concentrations de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.</p> <p><b>+ Vardénafil (chez l'homme jusqu'à 75 ans)</b> Augmentation très importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère.</p> <p><b>+ Vinca-alcaloïdes cytotoxiques</b> Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique, par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</p> <p><a href="#">Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</a></p>	<p><u>hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Pimozide</b> <del>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</del></p> <p><b>+ Sertindole</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p><b>+ Quétiapine</b> <u>Augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.</u></p> <p><b>+ Quinidine+</b> <u>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, ainsi que d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive (cinchonisme), par diminution du métabolisme hépatique de la quinidine.</u></p> <p><b>+ Ranolazine</b> <u>Augmentation des concentrations de ranolazine par diminution de son métabolisme par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Sildénafil (dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire)</b> <u>Augmentation très importante des concentrations plasmatiques du sildénafil, avec risque d'hypotension.</u></p> <p><b>+ Simvastatine</b> Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine).</p> <p><b>+ Triazolam</b> <b>+ Solifénacine chez les sujets avec insuffisance rénale modérée à sévère ou insuffisance hépatique modérée à sévère</b> <u>Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme cardiaque.</u></p> <p><b>+ Télithromycine chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère</b> <u>Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme cardiaque.</u></p> <p><b>+ Ticagrélor</b> Augmentation des concentrations plasmatiques de <del>triazolam</del> <u>ticagrélor</u> par diminution de son métabolisme hépatique, <del>avec majoration importante de la sédation par l'itraconazole.</del></p> <p><b>+ Vardénafil</b> <b>+ Chez (chez l'homme de plus de 75 ans : augmentation)</b></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p><b>+ Anticoagulants oraux</b></p> <p>Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'itraconazole et 8 jours après son arrêt.</p> <p><b>+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques</b></p> <p>Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'itraconazole. Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques de l'itraconazole et adaptation éventuelle de sa posologie.</p> <p><b>+ Buprénorphine</b></p> <p>Augmentation des concentrations de buprénorphine par diminution de son métabolisme hépatique, avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buprénorphine pendant le traitement par l'inhibiteur et, le cas échéant, après son arrêt.</p> <p><b>+ Ciclosporine</b></p> <p>Risque d'augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (inhibition de son métabolisme) et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.</p> <p><b>+ Darifénacine</b></p> <p>Augmentation des concentrations de darifénacine avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.</p> <p><b>+ Digoxine</b></p> <p>Augmentation de la digoxinémie avec nausées, vomissements, troubles du rythme. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, de l'ECG et de la digoxinémie avec adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.</p> <p><b>+ Dihydropyridines</b></p> <p>Sauf avec la lercanidipine (association déconseillée), risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.</p> <p><b>+ Hydroquinidine</b></p> <p>Risque d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive : cinchonisme lié à une diminution du métabolisme hépatique de l'antiarythmique par l'itraconazole. Surveillance des concentrations plasmatiques de l'antiarythmique et diminution éventuelle de sa posologie si nécessaire.</p> <p><b>+ Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sauf vardénafil)</b></p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE5, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5 à la dose minimale en cas d'association avec l'itraconazole.</p>	<p><u>Augmentation</u> très importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère.</p> <p><u>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)</u></p> <p><b>+ <u>Apixaban</u></b></p> <p><u>Augmentation</u> <b>Alfuzosine</b></p> <p><u>Risque d'augmentation</u> des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine-<u>l'apixaban par l'itraconazole avec majoration du risque de saignement.</u></p> <p><b>+ <u>Bédaquiline</u></b></p> <p><u>Augmentation des concentrations plasmatiques de bédaquiline par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><u>Si l'association est nécessaire, une surveillance ECG plus fréquente et de ses effets indésirables une surveillance des transaminases sont recommandées.</u></p> <p><b>+ <u>Buspirone</u></b></p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration importante de la sédation.</p> <p><b>+ <u>Busulfan</u></b></p> <p>Avec le busulfan à fortes doses-: doublement des concentrations de busulfan par l'itraconazole.</p> <p><b>+ <u>Colchicine (sauf chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère : voir association contre-indiquée)</u></b></p> <p><u>Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.</u></p> <p><b>+ <u>Darifénacine</u></b></p> <p><u>Augmentation des concentrations de darifénacine avec risque de majoration de ses effets indésirables.</u></p> <p><u>Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.</u></p> <p><b>+ <u>Ebastine</u></b></p> <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital).</p> <p><b>+ <u>Inhibiteurs des tyrosines kinases : axitinib, bosutinib, dabrafénib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib</u></b></p> <p><b>+ <u>Pour les autres inhibiteurs de tyrosine kinase, voir en associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi</u></b></p> <p><u>Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme.</u>+</p> <p><u>Avec l'ibrutinib, si l'association ne peut être évitée, adaptation de la posologie d'ibrutinib ou</u></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p><b>+ Inhibiteurs des tyrosines kinases</b></p> <p>Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique.</p> <p><b>+ Midazolam IV</b></p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam en cas de traitement par l'azolé antifongique.</p> <p><b>+ Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)</b></p> <p>Diminution des concentrations plasmatiques de l'itraconazole, avec risque d'inefficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne. Surveillance clinique et éventuellement biologique.</p> <p><b>+ Rifampicine</b></p> <p>Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'itraconazole).</p> <p><b>+ Solifénacine</b></p> <p>Augmentation des concentrations de solifénacine, avec risque de surdosage. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p><b>+ Antisécrétoires antihistaminiques H<sub>2</sub></b></p> <p>Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.</p> <p><b>+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons</b></p> <p>Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.</p> <p><b>+ Corticoïdes inhalés (budésonide, fluticasone, mométasone)</b></p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques du corticoïde par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.</p> <p><b>+ Dexaméthasone</b></p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.</p> <p><b>+ Substrats à risque du CYP3A4</b></p> <p>Majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.</p> <p><b>+ Venlafaxine</b></p>	<p><u>interruption temporaire (7 jours).</u></p> <p><b>+ Halofantrine</b></p> <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'azolé/azolé antifongique. Si l'association/l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.</p> <p><b>+ Halopéridol</b></p> <p><u>Risque de troubles du rythme ventriculaire notamment de torsade de pointes, par diminution du métabolisme de l'halopéridol par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus)</b></p> <p>Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.</p> <p><b>+ Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, dabrafénib, éfavirenz, enzalutamide, esclibazépine, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine)</b></p> <p><u>Diminution des concentrations plasmatiques d'itraconazole, avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.</u></p> <p><b>+ Irinotécan</b></p> <p>Risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.</p> <p><b>+ Lercanidipine</b></p> <p>Risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.</p> <p><b>+ Luméfántrine</b></p> <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le torsadogène associé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.</p> <p><b>+ Midazolam per os</b></p> <p><u>Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.</u></p> <p><b>+ Oxycodone</b></p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques de <del>midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation</del> l'oxycodone. Surveillance clinique et <del>réduction</del> adaptation éventuelle de la posologie <del>de midazolam en cas de</del> d'oxycodone pendant la durée du traitement par l'azolé antifongique/l'itraconazole.</p> <p><b>+ Régorafénib</b></p> <p><del>Quétiapine</del></p> <p>Augmentation importante des concentrations plasmatiques de quétiapine/régorafénib par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</p> <p><b>+ Riociquat</b></p> <p><u>Augmentation des concentrations plasmatiques de riociquat par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Rivaroxaban</b></p> <p><u>Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de</u></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p>Augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.</p> <p><b>+ Zolpidem</b></p> <p>Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.</p> <p><b>+ Zopiclone</b></p> <p>Légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.</p>	<p><del>surdosage</del> <u>saignement.</u></p> <p><b>+ Quinidine</b></p> <p><del>+ Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, ainsi que d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive (cinchonisme), par diminution du métabolisme hépatique de la quinidine.</del> <b>Siméprévir</b></p> <p><u>Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de siméprévir par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Tadalafil (dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ou des symptômes et signes de l'hypertrophie bénigne de la prostate)</b></p> <p><u>Augmentation des concentrations plasmatiques du tadalafil, avec risque d'hypotension.</u></p> <p><b>+ Tamsulosine</b></p> <p><u>Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.</u></p> <p><b>+ Toltérodine</b></p> <p><u>Risque de majoration des effets indésirables.</u></p> <p><b>+ Trabectédine</b></p> <p><u>Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la trabectédine par l'itraconazole. Si l'association ne peut être évitée est nécessaire, surveillance clinique étroite et ECG.</u></p> <p><b>+ Tacrolimus</b></p> <p><del>Augmentation possible des concentrations sanguines de tacrolimus (inhibition de son métabolisme intestinal) et de la créatininémie. Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de tacrolimus et adaptation éventuelle de la posologie</del> <u>de la trabectédine pendant la durée du traitement par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Toltérodine</b></p> <p><del>Augmentation des concentrations de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.</del></p> <p><b>+ Vardénafil (chez l'homme jusqu'à 75 ans)</b></p> <p><u>Augmentation très importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère.</u></p> <p><b>+ Vinca-alcaloïdes cytotoxiques</b></p> <p><u>Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique, par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</b></p> <p><b>+ Anticoagulants oraux</b></p> <p><b>+ Alfentanil, fentanyl</b></p> <p><u>Augmentation de l'effet dépressur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Antagonistes des canaux calciques (diltiazem, vérapamil, classe des dihydropyridines) sauf lercanidipine (voir en associations déconseillées)</b></p> <p><u>Majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.</u></p> <p><u>De plus avec le vérapamil, bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'itraconazole. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'itraconazole, et après son arrêt, le cas échéant.</u></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
	<p><b>+ Antivitamines K</b> Augmentation de l'effet de l'<del>anticoagulant oral</del><u>antivitamine K</u> et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'<del>anticoagulant oral</del><u>antivitamine K</u> pendant le traitement par l'itraconazole et 8 jours après son arrêt.</p> <p><b>+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques</b></p> <p><b>+ Diminution Aripiprazole</b> <del>Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'itraconazole d'aripiprazole par l'itraconazole. Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques et éventuellement adaptation de la posologie d'aripiprazole pendant et après l'arrêt du traitement par l'itraconazole.</del></p> <p><b>+ Bortézomib</b> <del>Risque de majoration des effets indésirables, notamment neurologiques du bortézomib par diminution de l'itraconazole son métabolisme. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de sa posologie la posologie du bortézomib pendant la durée du traitement par l'itraconazole.</del></p> <p><b>+ Bosentan</b> <del>Risque majoré des effets indésirables du bosentan, notamment d'atteintes hépatiques, par diminution de son métabolisme par l'itraconazole. Surveillance clinique et biologique pendant l'association.</del></p> <p><b>+ Buprénorphine</b> Augmentation des concentrations de buprénorphine par diminution de son métabolisme hépatique, avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buprénorphine pendant le traitement par l'<del>inhibiteur</del><u>itraconazole</u> et, le cas échéant, après son arrêt.</p> <p><b>+ Ciclosporine</b></p> <p><b>+ Cabazitaxel</b> <del>Risque d'augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (inhibition de son métabolisme) et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.</del></p> <p><b>+ Darifénacine</b> <del>Augmentation des concentrations de darifénacine avec risque de majoration de ses effets indésirables, dose-dépendants du cabazitaxel par inhibition de son métabolisme par l'itraconazole. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine du cabazitaxel pendant le traitement par l'itraconazole.</del></p> <p><b>+ Daclatasvir</b> <del>Augmentation des concentrations de daclatasvir par l'itraconazole. La dose de daclatasvir doit être diminuée à 30 mg 1 fois par jour en cas de co-administration avec l'itraconazole.</del></p> <p><b>+ Digoxine</b> Augmentation de la digoxinémie avec nausées, vomissements, troubles du rythme. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, de l'ECG et de la digoxinémie avec adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.</p> <p><b>+ Dihydropyridines</b></p> <p><b>+ Sauf avec la lercanidipine (association déconseillée), risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution Disopyramide</b> <del>Risque d'augmentation des concentrations du disopyramide et de ses effets indésirables par l'itraconazole. Surveillance clinique et éventuellement adaptation de la posologie du disopyramide.</del></p> <p><b>+ Docétaxel</b> <del>Risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du docétaxel par inhibition de son</del></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
	<p>métabolisme <del>hépatique de la dihydropyridine par l'itraconazole</del>. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie <del>de la dihydropyridine du docétaxel</del> pendant le traitement par l'itraconazole <del>et après son arrêt</del>.</p> <p><del>+ Fésotérodine (sauf chez les sujets avec insuffisance rénale modérée à sévère ou insuffisance hépatique modérée à sévère : voir associations contre-indiquées)</del></p> <p><del>Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme cardiaque. Limiter la dose maximale de fésotérodine à 4 mg par jour lors de la co-administration avec l'itraconazole.</del></p> <p><del>+ Hydroquinidine</del> Risque d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive : cinchonisme lié à une diminution du métabolisme hépatique de l'antiarythmique par l'itraconazole. Surveillance des concentrations plasmatiques de l'antiarythmique et diminution éventuelle de sa posologie si nécessaire.</p> <p><del>+ Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sauf vardénafil) protéases boostés par ritonavir ou cobicistat</del> <del>Augmentation</del> <del>Risque d'augmentation</del> des concentrations plasmatiques de <del>l'itraconazole</del>. Surveillance clinique. L'administration de doses élevées d'itraconazole n'est pas recommandée (&gt;200 mg par jour).</p> <p><del>+ Inhibiteurs des tyrosines kinases (sauf bosutinib, ibrutinib, axitinib, dabrafénib, dasatinib, nilotinib, sunitinib : voir en associations déconseillées) : cabozantinib, crizotinib, erlotinib, géfitinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, ponatinib, ruxolitinib, sorafénib.</del></p> <p><del>Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique.</del></p> <p><del>+ Ivacaftor</del> <del>Augmentation importante des concentrations d'ivacaftor avec risque de majoration des effets indésirables. Réduire la dose du quart, soit 150 mg 1 jour sur 2.</del></p> <p><del>+ Maraviroc</del> <del>Augmentation des concentrations de maraviroc par l'itraconazole. La dose de maraviroc doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'itraconazole.</del></p> <p><del>+ Midazolam IV</del> <del>Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la PDE5sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam en cas de traitement par l'itraconazole.</del></p> <p><del>+ Quinine</del> <del>Risque de majoration des effets indésirables de la quinine, notamment troubles du rythme ventriculaire et troubles neurosensoriels (cinchonisme). Surveillance clinique et ECG. Adaptation éventuelle de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.</del></p> <p><del>+ Sildénafil (dans le traitement de la dysfonction érectile)</del> <del>Augmentation des concentrations plasmatiques du sildénafil, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5sildénafil à la dose minimale en cas d'association avec l'itraconazole.</del></p> <p><del>+ Inhibiteurs des tyrosines kinases</del> <del>Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique.</del></p> <p><del>+ Midazolam IV</del></p> <p><del>+ Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Solifénacine (sauf chez les sujets</del></p>



Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
	<p><b><u>avec insuffisance rénale modérée à sévère ou insuffisance hépatique modérée à sévère : voir associations contre-indiquées</u></b></p> <p>Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme cardiaques. Limiter la dose maximale de solifénacine à 5 mg par jour lors de la co-administration avec l'itraconazole.</p> <p><b>+ Sufentanil</b> Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et réduction/adaptation de la posologie de midazolam/analgésique opiacé en cas de traitement par l'azolé antifongique/l'itraconazole.</p> <p><b>+ Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)</b> Diminution des concentrations plasmatiques de l'itraconazole, avec risque d'inefficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne. Surveillance clinique et éventuellement biologique.</p> <p><b>+ Rifampicine</b></p> <p><b>+ Diminution des concentrations Tadalafil (dans le traitement de la dysfonction érectile)</b> Augmentation des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et du tadalafil, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par tadalafil à la dose minimale en cas d'association avec l'itraconazole.</p> <p><b>+ Topiques gastro-résistants, antiacides et adsorbants</b> Risque de diminution de l'absorption intestinale par l'itraconazole de l'itraconazole. Prendre les topiques, les antiacides ou les adsorbants à distance de l'itraconazole (plus de 2 heures si possible).</p> <p><b>+ Solifénacine</b> Augmentation des concentrations de solifénacine, avec risque de surdosage. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.</p> <p><b>Associations à prendre en compte</b></p> <p><b>+ Alprazolam</b> Possible augmentation de l'effet sédatif de l'alprazolam.</p> <p><b>+ Antisécrétoires antihistaminiques H<sub>2</sub></b> Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique/l'itraconazole, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.</p> <p><b>+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons</b> Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique/l'itraconazole, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.</p> <p><b>+ Corticoïdes Aprépitant</b> Augmentation des concentrations d'aprépitant par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</p> <p><b>+ Corticoïdes, notamment inhalés (budésonide, fluticasone, mométasone, ciclesonide, dexaméthasone, méthyprednisolone)</b> Augmentation En cas d'utilisation prolongée par voie orale ou inhalée, augmentation des concentrations plasmatiques du corticoïde par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique/l'itraconazole, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde voire d'une insuffisance surrénalienne.</p> <p><b>+ Dexaméthasone</b></p> <p><b>+ Idélalisib</b> Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone/idélalisib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde/l'itraconazole.</p>



Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
	<p><b>+ Substrats à risque du CYP3A4</b></p> <p><b>+ <u>Majoration Oxybutynine</u></b>  Risque de <u>majoration</u> des effets indésirables <u>propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères</u> de l'oxybutynine.</p> <p><b>+ <u>Salmétérol</u></b>  <u>Augmentation importante des concentrations de salmétérol par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Venlafaxine</b>  Augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.</p> <p><b>+ <u>Zolpidem</u></b>  Légère augmentation <u>des effets sédatifs de l'effet sédatif</u> du zolpidem.</p> <p><b>+ <u>Zopiclone</u></b>  Légère augmentation <u>des effets sédatifs de l'effet sédatif</u> de la zopiclone.</p>



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

11 avril 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 10/07/2007 (JO du 17/07/2007).

**SPORANOX 100 mg, gélule**  
**B/30 gélules (CIP : 334 628 8)**

**SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable**  
**B/1 flacon en verre de 150 ml (CIP : 345 020 6)**

**Laboratoire JANSSEN-CILAG**

itraconazole

ATC : J02AC02 (antimycosique à usage systémique : dérivé triazolé)

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

Dates de l'AMM initiale (procédure nationale) :  
SPORANOX 100 mg, gélule : 26/02/1992  
SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable : 30/12/1997

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique.

## Caractéristiques du médicament

### Indications thérapeutiques

#### SPORANOX, gélule :

- « Mycoses superficielles
  - Kératites fongiques notamment à *Aspergillus*.
  - Pityriasis versicolor, dermatophyties cutanées : lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.
  - L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.
- Mycoses systémiques ou viscérales
  - Aspergillomes inopérables symptomatiques.
  - Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante, y compris chez l'immunodéprimé.
  - Aspergillose invasive de l'immunodéprimé : l'expérience est encore trop limitée pour préciser la place de l'itraconazole par rapport à l'amphotéricine B, en particulier chez le neutropénique.  
Quelques observations suggèrent son intérêt en relais de l'amphotéricine B sans qu'il soit possible de préciser la durée utile du traitement d'attaque par l'amphotéricine B.
  - Chromomycoses.
  - Histoplasmoses.
  - Paracoccidioïdomycoses.
  - Sporotrichoses et autres mycoses rares à germes sensibles ».

#### SPORANOX, solution buvable :

« Ce médicament est indiqué dans le traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH. »

Posologie : cf. RCP.

## Données de prescription :

Selon les données IMS (CMA novembre 2011) SPORANOX 100 mg, gélule a fait l'objet de 3000 prescriptions dans le diagnostic clinique « aspergillose ».  
SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable n'est pas suffisamment prescrite pour figurer sur les panels de prescription dont nous disposons.

## Actualisation des données cliniques

### Efficacité :

Le laboratoire a présenté une étude pilote comparant l'efficacité de l'itraconazole à celle du voriconazole dans le traitement à long-terme (6 mois à 1 an) de la paracoccidioïdomycose aigue ou chronique (N = 53 patients inclus dans des centres au Brésil)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Queiroz-Telles F et al. An Open-Label Comparative Pilot Study of Oral Voriconazole and Itraconazole for Long-Term Treatment of Paracoccidioïdomycosis. *Clinical Infectious Diseases* 2007, Issue 45

### Tolérance

Les données de la littérature<sup>2</sup> et les données issues de la pharmacovigilance française (du 1<sup>er</sup> novembre 2006 au 31 octobre 2011) et internationale (PSUR du 1<sup>er</sup> avril 2010 au 31 mars 2011) ne modifient pas le profil de sécurité d'emploi connu de l'itraconazole, en particulier le risque d'atteintes hépatiques graves (incluant quelques cas d'insuffisance hépatique aiguë d'évolution fatale) et cardiaques (œdème par insuffisance cardiaque congestive), mais très rares, nécessitant une surveillance étroite des patients (Cf RCP : contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été également prises en compte<sup>3</sup>.

**Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification des conclusions de l'avis de la Commission de la Transparence du 20 septembre 2006 (Inscription en ville). La place des spécialités SPORANOX (itraconazole) dans la stratégie thérapeutique, décrite ci-après, n'est pas modifiée.**

### Place dans la stratégie thérapeutique

- Mycoses systémiques ou viscérales

L'aspergillose invasive disséminée de l'immunodéprimé est une infection pulmonaire grave qui survient principalement après greffe de moelle osseuse ou chimiothérapie d'induction de leucémie aiguë. Le voriconazole par voie intra-veineuse est le traitement de première intention, relayé par la forme orale. L'itraconazole et le posaconazole représentent des alternatives par voie orale.

Les aspergilloses broncho-pulmonaires et pulmonaires nécrosantes sont le plus souvent observées chez les immunodéprimés. L'itraconazole peut être proposé en première intention en alternative au voriconazole.

L'aspergillome est dû au développement d'une masse mycellienne dans une cavité bronchopulmonaire (caverne tuberculeuse, bulle d'emphysème...). Le traitement de première intention est la chirurgie. Chez les patients inopérables, l'itraconazole reste utilisé mais la dose et la durée du traitement ne sont pas parfaitement établies.

Les chromomycoses sont dues à des espèces sensibles à l'itraconazole ; l'alternative thérapeutique est la terbinafine.

Les mycoses exotiques (histoplasmoses, paracoccidioïdomycoses, sporotrichoses, pénicilliose à *P. marneffe*, blastomycoses) sont des infections fongiques rares en France, pouvant toucher les patients immunodéprimés, mais de plus en plus fréquemment observées après un voyage en zone d'endémie. L'itraconazole est un traitement de première intention.

- Mycoses superficielles

Dans les mycoses superficielles, le traitement par voie locale est le plus souvent suffisant. Dans les dermatophyties, un traitement systémique n'est nécessaire qu'en cas de lésions étendues, multiples, anciennes et/ou récidivantes. Dans le traitement du pityriasis versicolor, un traitement oral est exceptionnellement nécessaire en cas d'infection répandue ne répondant pas aux traitements topiques.

Lorsqu'un traitement oral est nécessaire, l'itraconazole n'est pas l'antifongique de première intention. L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses. »

<sup>2</sup> Wang JL et al. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrobial Agents and chemotherapy*, Juin 2010, p2409-2419

<sup>3</sup> Rapport Yeni. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. 2010

- Candidose orales et/ou œsophagiennes

Le traitement précoce de la candidose orale limite le risque de survenue d'une candidose œsophagienne. Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques en bains de bouche ou en comprimé muco-adhésif. Dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes et dans l'attente d'une restauration immunitaire, on utilise le fluconazole ou l'itraconazole en solution (SPORANOX) jusqu'à disparition des signes cliniques (7 à 10 jours).

Une candidose œsophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole per os. L'itraconazole en solution, l'amphotéricine B sous forme liposomale en cas d'insuffisance rénale, sont des traitements de deuxième intention. D'autres antifongiques, tels la caspofungine, le voriconazole en comprimé muco-adhésif, la micafungine ou le posaconazole, peuvent être utilisés en cas d'échec clinique ou selon les données de l'antifongigramme.

#### **Réévaluation du Service Médical Rendu**

Les mycoses systémiques, en particulier les aspergilloses et les histoplasmoses, sont des infections hétérogènes parfois sévères dont le traitement est indispensable. Les infections mycosiques cutanéomuqueuses sont habituellement des lésions superficielles peu sévères mais gênantes.

Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités SPORANOX est moyen.

Les spécialités SPORANOX entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention selon l'indication thérapeutique.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités reste **important** dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

20 septembre 2006

**SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable**

**1 flacon de 150 ml avec mesurette graduée (CIP : 345 020-6)**

**SPORANOX 100 mg, gélule**

**plaquette de 30 gélules (CIP : 334 628-8)**

**LABORATOIRES CIPHARMED**

itraconazole

liste I - Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM :

SPORANOX 100 mg, gélule - 26/02/1992, rectificatifs : 23/08/05, 10/07/03, 06/11/01, 02/07/01, 04/04/00

SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable - 30/12/1997 Rectificatifs : 23/08/05, 10/07/03, 28/11/01, 04/04/00

Nouvelle demande d'Inscription Sécurité Sociale, demande de réactualisation des avis de la transparence.

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

itraconazole

### 1.2. Indications

#### SPORANOX 100 mg, gélule

##### ***Mycoses superficielles***

- Kératites fongiques notamment à Aspergillus
- Pityriasis versicolor, dermatophyties cutanées : lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.
- L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.

##### ***Mycoses systémiques ou viscérales***

- Aspergillomes inopérables symptomatiques.
- Aspergillose broncho-pulmonaire et pulmonaire nécrosante, y compris chez l'immunodéprimé.
- Aspergillose invasive de l'immunodéprimé
- Chromomycoses.
- Histoplasmoses.
- Paracoccidioïdomycoses.
- Sporotrichoses et autres mycoses rares à germes sensibles.

#### SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable

Ce médicament est indiqué dans le traitement des candidoses orales et/ou oesophagiennes chez les patients infectés par le VIH.

### 1.3. Posologie

##### ***Mycoses superficielles***

L'élimination de l'itraconazole des tissus est plus longue que celle du plasma; l'effet de la thérapeutique se poursuit plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

- Kératites fongiques : 2 gélules (200 mg) pendant 21 jours. La durée du traitement sera ajustée à la réponse clinique obtenue.
- Pityriasis versicolor : 2 gélules (200 mg) une fois par jour pendant 5 à 10 jours.
- Dermatophyties cutanées : 1 gélule (100 mg) par jour pendant 15 à 30 jours.

##### ***Mycoses systémiques ou viscérales***

2 à 4 gélules par jour, les plus fortes posologies étant notamment recommandées chez l'immunodéprimé.

La durée du traitement sera fonction de l'affection en cause et de la pathologie sous-jacente.

##### ***Traitement des candidoses orales et/ou oesophagiennes :***

200 mg (2 mesurette) par jour de préférence en 2 prises, ou éventuellement en 1 prise pendant 1 semaine. En l'absence de réponse après 1 semaine, le traitement doit être poursuivi pendant une semaine supplémentaire.

***Traitement des candidoses orales et/ou oesophagiennes résistantes au fluconazole :*** 100 à 200 mg (1 à 2 mesurette) 2 fois par jour pendant 2 semaines. En l'absence de réponse après

deux semaines de traitement, le traitement doit être poursuivi pendant 2 semaines supplémentaires. En l'absence de signes d'amélioration clinique, la dose de 400 mg par jour ne doit pas être utilisée pendant une durée supérieure à 14 jours.

## 2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### Avis du 2 décembre 1992

Proposition d'inscription sécurité sociale et collectivités de la forme gélule

- SPORANOX constitue un apport thérapeutique important et représente une amélioration du service médical rendu de type II dans les mycoses systémiques ou viscérales
- progrès important dans le traitement des kératites fongiques en l'absence de thérapeutique validée (kétoconazole)
- ASMR mineure (IV) dans les mycose superficielles

### 9 juin 1993

La commission « dénonce l'inscription sur la seule liste des collectivités de la gélule de SPORANOX et les conséquences préjudiciables de ce type de situation pour des malades ambulatoire ».

### Avis du 17 juillet 1998

Proposition d'inscription sécurité sociale et collectivités de la solution buvable

SMR non quantifié, ASMR modeste (III) en terme d'efficacité par rapport aux formes orales de fluconazole notamment en raison d'une activité reconnue chez des patients ayant résisté au fluconazole.

## 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC

J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE  
J02 : ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE  
J02A : ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE  
J02AC : DERIVES TRIAZOLES  
J02AC02 : Itraconazole

### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 3.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont les médicaments antifongiques imidazolés utilisés par voie orale dans les différentes indications :

VFEND (voriconazole) comprimé pelliculé et poudre pour suspension orale  
TRIFLUCAN (fluconazole) et ses génériques  
NIZORAL (kétoconazole)  
NOXAFIL (posaconazole)

### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres médicaments antifongiques, utilisés par voie orale, locale ou intra-veineuse, dans les différentes indications :



amphotéricine B : FUNGIZONE poudre pour solution injectable, gélules, suspension buvable,  
AMBISOME poudre pour suspension de liposome pour perfusion, ABELCET  
suspension à diluer pour perfusion  
flucytosine : ANCOTIL, comprimés et solution pour perfusion  
nystatine : MYCOSTATINE comprimés et suspension buvable  
miconazole DAKTARIN gel buccal à 2%

## 4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1 Efficacité

Le laboratoire n'a déposé aucune nouvelle donnée. Il présente les études du développement initial déjà examinées par la commission :

- dans les candidoses oropharyngées ou oesophagiennes, une efficacité comparable à celle du fluconazole a été observée avec la solution buvable. Une réponse favorable a également été observée dans les formes réfractaires au fluconazole.
- dans les infections fongiques systémiques et viscérales (aspergilloses et histoplasmoses), les études d'efficacité datant de 1989 et 1990 ont porté sur un nombre limité de patients, notamment dans les différentes formes cliniques de l'aspergillose. Les résultats observés étaient en faveur d'une efficacité de SPORANOX.
- aucune étude n'a été présentée en comparaison à l'amphotéricine B.
- dans les mycoses superficielles, aucune étude n'a été présentée.

### 4.2 Tolérance

Depuis le dernier examen par la commission de la transparence, de très rares cas d'hépatotoxicité sévère ainsi que des effets hépatiques peu sévères mais fréquents ont été signalés.

D'après le RCP, le profil de tolérance est sensiblement identique à celui du fluconazole. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs et des troubles de l'état général.

## 5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **5.1. Réévaluation du service médical rendu**

Les mycoses systémiques, en particulier les aspergilloses et les histoplasmoses, sont des infections hétérogènes parfois sévères dont le traitement est indispensable. Les infections mycosiques cutanéomuqueuses sont habituellement des lésions superficielles peu sévères mais gênantes.

Le rapport efficacité/effets indésirables de SPORANOX est moyen.

SPORANOX entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par les mycoses systémiques ou viscérales est faible du fait de la rareté de ces affections. Les mycoses cutanéomuqueuses sont fréquentes mais ne présentant pas de caractère de gravité, le fardeau qu'elles induisent est également faible.

SPORANOX étant jusqu'à présent disponible aux collectivités et rétrocedé, et compte tenu de l'existence d'autres moyens thérapeutiques efficaces, le besoin de santé publique peut être considéré comme couvert et aucun impact supplémentaire n'est attendu sur la morbi-mortalité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour SPORANOX.

Le service médical rendu de SPORANOX est important.

## **5.2. Amélioration du service médical rendu**

SPORANOX conserve un intérêt thérapeutique important dans la prise en charge des infections fongiques. Il n'a pas démontré d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport aux traitements disponibles (ASMR V).

## **5.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

### ***Mycoses systémiques ou viscérales***

L'aspergillose invasive disséminée de l'immunodéprimé est une infection pulmonaire grave qui survient principalement après greffe de moelle osseuse ou chimiothérapie d'induction de leucémie aiguë. Le voriconazole par voie intra-veineuse est le traitement de première intention<sup>1</sup>, relayé par la forme orale. L'itraconazole et le posaconazole représentent des alternatives par voie orale.

Les aspergilloses broncho-pulmonaire et pulmonaire nécrosante sont le plus souvent observées chez les immunodéprimés. L'itraconazole peut être proposé de première intention en alternative au voriconazole.

L'aspergillome est dû au développement d'une masse mycellienne dans une cavité broncho-pulmonaire (caverne tuberculeuse, bulle d'emphysème...). Le traitement de première intention est la chirurgie. Chez les patients inopérables, l'itraconazole reste utilisé mais la dose et la durée du traitement ne sont pas parfaitement établies.

Les chromomycoses sont dues à des espèces sensibles à l'itraconazole ; l'alternative thérapeutique est la terbinafine.

Les mycoses exotiques (histoplasmoses, paracoccidioïdomycoses, sporotrichoses, pénicilliose à *P. marneffeï*, blastomycoses) sont des infections fongiques rares en France, pouvant toucher les patients immunodéprimés, mais de plus en plus fréquemment observées après un voyage en zone d'endémie. L'itraconazole est un traitement de première intention.

### ***Mycoses superficielles***

Dans les mycoses superficielles, le traitement par voie locale est le plus souvent suffisant. Dans les dermatophyties, un traitement systémique n'est nécessaire qu'en cas de lésions étendues, multiples, anciennes et/ou récidivantes. Dans le traitement du pityriasis versicolor, un traitement oral est exceptionnellement nécessaire en cas d'infection répandue ne répondant pas aux traitements topiques.

Lorsqu'un traitement oral est nécessaire, l'itraconazole n'est pas l'antifongique de première intention. L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.

### ***Candidoses orales et/ou oesophagiennes***

Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques locaux<sup>2</sup>. Dans les formes sévères ou à rechutes fréquentes, on utilise le fluconazole 100 mg/j en 1 prise, ou l'itraconazole en solution 200 mg/j jusqu'à la disparition des signes cliniques (7 à 10 jours).

Une candidose oesophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole par voie orale à la dose de 200 mg le premier jour, puis 100 mg/j, éventuellement augmentée à 400 mg en cas d'échec clinique. L'itraconazole (200 mg/j en gélules ou en solution),

<sup>1</sup> Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF : Prise en charge des aspergilloses et candidoses invasives de l'adulte. Elsevier SAS. 2004.

<sup>2</sup> Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport du professeur Jean François Delfraissy. 2004.

l'amphotéricine B (0,3 à 0,6 mg/kg/j) sous forme liposomale en cas d'insuffisance rénale) sont des traitements de deuxième intention.

#### **5.4. Population cible**

Les données disponibles ne concernent que certaines indications de SPORANOX :

- Environ 750 patients infectés par le VIH ont été traités en 2002 pour des candidoses oesophagiennes<sup>2</sup>.
- Environ 1500 à 4000 personnes seraient annuellement traitées en France pour des aspergilloses invasives et environ 200 pour les infections fongiques rares (fusariose, chromoblastomycose, mycétome, coccidioidomycose)<sup>3</sup>.

D'après les données du laboratoire cohérentes avec les données du GERS sur 2 ans, 57 265 boîtes de SPORANOX gélule et 6 284 boîtes de SPORANOX suspension ont été vendues annuellement à l'hôpital, en moyenne sur les 6 dernières années.

#### **5.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

5.5.1. Conditionnement : ils sont adaptés aux conditions de prescription

5.5.2. Taux de remboursement : 65 %

---

<sup>3</sup> Ces données sont extrapolées d'une étude menée par CEMKA basée sur une analyse de la littérature, des bases de données PMSI, de l'étude Hospital Market Survey et des entretiens avec des experts.

**Haute Autorité de santé**  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**AVIS**

**25 mai 2005**

**SPORANOX 10 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion**  
**Ampoule de 25 ml de solution à diluer, poche de 50 ml de solvant**

**Laboratoires JANSSEN CILAG**

Itraconazole

Liste I  
Réserve hospitalière

Date de l'AMM : 20 août 2004

Disponible par ATU nominative depuis août 2000

Motifs de la demande : Inscription Collectivités

Autres spécialités, inscrites uniquement aux collectivités :

- SPORANOX 100 mg, gélule, B/10, B/15, B/30 (JO 27.03.93)
- SPORANOX 100 mg/ml, solution buvable, flacon de 150 ml (JO 22.07.2000)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Itraconazole

### 1.2. Indications

Ce médicament est indiqué dans le traitement des mycoses systémiques ou viscérales :

Aspergillome inopérable symptomatique,  
Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante y compris chez l'immunodéprimé,  
Aspergillose invasive de l'immunodéprimé,  
Chromomycoses,  
Histoplasmoses,  
Paracoccidiomycoses,  
Sporotrichoses et autres mycoses rares à germes sensibles.

### 1.3. Posologie

Voie d'administration : perfusion intraveineuse.

#### Adulte :

SPORANOX 10 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion est administré en dose de charge 2 fois par jour pendant les 2 premiers jours de traitement puis à raison d'une perfusion par jour.

Premier et deuxième jours de traitement : perfusion intraveineuse de 200 mg de SPORANOX 10 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion en 1 heure, 2 fois par jour.  
A partir du troisième jour : une perfusion intraveineuse de 200 mg de SPORANOX 10 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion en 1 heure, 1 fois par jour. La sécurité d'emploi de SPORANOX 10 mg/ml, solution à diluer et solvant pour perfusion n'est pas documentée pour des périodes de traitement supérieures à 14 jours.

En cas de nécessité, au-delà de 14 jours de traitement par voie IV, le relais sera pris par itraconazole administré par voie orale à la dose de 200 à 400 mg. La posologie de 400 mg est recommandée chez les patients immunodéprimés. La durée du traitement est fonction de l'affection en cause et de la pathologie sous-jacente.

Enfant : les données cliniques disponibles chez l'enfant étant en fait limitées, ce médicament ne sera utilisé chez ces patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel.

Sujet âgé : les données cliniques étant limitées chez le sujet âgé, ce médicament ne sera utilisé chez ces patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques potentiels.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique  
02 : Antimycosiques à usage systémique  
A : Antimycosiques à usage systémique  
C : Antimycosiques dérivés triazolés  
02 : Itraconazole

## 2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

### 2.2.1 Aspergillose invasive

- Voriconazole  
VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion  
VFEND 50 et 200 mg, comprimé pelliculé
- Amphotéricine B  
FUNGIZONE 50 mg, poudre pour solution pour perfusion  
ABELCET 5 mg/ml, suspension pour perfusion  
AMBISOME 50 mg, poudre pour suspension pour perfusion
- Caspofungin  
CANCIDAS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
CANCIDAS 70 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Aspergillose invasive chez les patients adultes réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole
- Flucytosine (en association avec un autre antifongique)  
ANCOTIL, solution pour perfusion à 1%  
ANCOTIL 500 mg, comprimé

### 2.2.2 Autres indications

- Amphotéricine B  
FUNGIZONE 50 mg, poudre pour solution pour perfusion  
ABELCET 5 mg/ml, suspension pour perfusion  
AMBISOME 50 mg, poudre pour suspension pour perfusion
- Kétoconazole  
NIZORAL 200 mg, comprimé

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Données de pharmacocinétique

La biodisponibilité de l'itraconazole par voie orale est dose-dépendante et présente une variabilité inter-individuelle importante ; elle est diminuée notablement lors de la prise à jeûn. L'état d'équilibre de la concentration plasmatique n'est atteint qu'après 3 à 4 semaines de traitement.

Les études de pharmacocinétiques de la forme IV administrée à la dose de 200 mg 2 fois par jour pendant 48 heures puis 200 mg/j pendant 5 jours ont été réalisées chez le volontaire sain, le patient infecté par le VIH, le patient présentant une hémopathie maligne et le patient hospitalisé en unité de soins intensif.

Les résultats de ces études ont montré :

- un état d'équilibre des concentrations plasmatiques de l'itraconazole et de son métabolite actif le 3<sup>ème</sup> jour de perfusion
- une moindre variabilité des taux plasmatiques résiduels lors de l'administration IV par rapport à celle observée lors de l'administration orale
- le maintien de cet état d'équilibre par un relais per os à la dose de 200 mg/j

### **3.2. Aspergillose invasive chez le patient adulte neutropénique**

Une étude ouverte non comparative, multicentrique, a été réalisée chez des patients, âgés de plus de 18 ans, présentant une aspergillose pulmonaire prouvée (biopsie pulmonaire, lavage bronchoalvéolaire, imagerie radiographique ou scanner pulmonaire).

Trente et un patients ont été inclus dans l'étude. Quatorze patients avaient reçu un traitement empirique par antifongique dans les jours précédant l'inclusion (par amphotéricine B dans 12 cas).

A l'inclusion, 19 patients étaient neutropéniques. 21 patients présentaient une hémopathie maligne. 19 cultures ont été retrouvées positives à *Aspergillus* spp.

Les patients ont reçu itraconazole IV pendant 14 jours (200 mg 2 fois par jour pendant deux jours puis 200 mg par jour).

Après 14 jours de traitement IV, un relais par itraconazole voie orale (200 mg par 24h) était réalisé.

La durée médiane de traitement a été de 14 jours par voie IV et de 78,5 jours par voie orale.

Critère principal d'évaluation : réponse clinique ou partielle (disparition ou amélioration majeure des symptômes, des signes cliniques ou des anomalies radiographiques et/ou bronchoscopiques à l'arrêt du traitement IV (14<sup>ème</sup> jours) et à l'arrêt du traitement par voie orale.

Dix sept patients ont arrêté prématurément l'étude dont 5 pendant la période d'administration IV de l'itraconazole : 11 patients ont arrêté pour effets indésirables (5 patients sous traitement IV), 3 patients pour réponse insuffisante. Six patients sont décédés ; 3 décès sont survenus dans les 30 jours qui ont suivi l'arrêt du traitement.

Le pourcentage de réponse complète ou partielle à l'arrêt du traitement par voie IV a été de 16% (5/31) et de 39% (12/31) à l'arrêt du traitement par voie orale.

#### Conclusion

Les données de cinétique ont montré que la forme IV d'itraconazole permettait d'atteindre l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques dès le deuxième ou troisième jour de traitement et une moindre fluctuation des concentrations résiduelles intra-individuelles.

Les données cliniques de 31 patients dans l'aspergillose invasive pulmonaire ont montré un taux de réponses favorables à l'arrêt du traitement de 39%.

Aucune donnée comparative avec les antimycosiques utilisés actuellement dans l'aspergillose invasive n'a été fournie par la firme.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

#### Aspergilloses invasives

Les aspergilloses systémiques ou viscérales engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il existe des alternatives à cette spécialité.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

### Mycoses exotiques

L'évolution des mycoses endémiques, liées à des champignons dimorphiques inhalés, peut se faire vers une dissémination sanguine, atteignant principalement la peau, le cerveau et les os, notamment chez le patient immunodéprimé. Une forme pulmonaire chronique peut également compliquer l'infection.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il existe des alternatives à cette spécialité.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

## **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans les indications de mycoses systémiques de l'itraconazole, SPORANOX 10mg/ml solution injectable permet, par rapport aux formes orales, une atteinte rapide de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques et une moindre variabilité des concentrations résiduelles.

La Commission estime cependant ne pas avoir les données cliniques suffisantes pour apprécier l'amélioration du service médical rendu de SPORANOX 10 mg/ml injectable dans ces indications, notamment dans l'aspergillose invasive.

## **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

### Aspergillose invasive

Le voriconazole est le traitement de référence de l'aspergillose invasive. Les études cliniques ont montré l'efficacité du voriconazole dans les formes disséminées d'aspergilloses et sa supériorité par rapport à l'amphotéricine B en termes de réponse favorable et de survie à 3 mois. L'existence d'une forme orale permet de prolonger le traitement pendant la durée nécessaire (plusieurs mois parfois).

L'amphotéricine B et les formulations lipidiques de l'amphotéricine B sont des alternatives.

Les résultats limités en termes d'efficacité et le manque de données comparatives rendent difficile l'appréciation de la place de SPORANOX IV dans l'aspergillose invasive.<sup>1</sup>

La caspofungine est indiquée chez les patients adultes réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole. Les données actuelles ne permettent pas de la positionner par rapport au voriconazole.

### Mycoses exotiques

Le traitement antifongique est systématique et prolongé en cas d'infection disséminée ou chronique pulmonaire et repose essentiellement sur l'amphotéricine B et/ou les azolés.

---

<sup>1</sup> Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte - Conférence de consensus commune - 13 mai 2004



Le traitement de première intention des chromomycoses requiert souvent la chirurgie. Des techniques de laser et thermiques sont également utilisées. L'efficacité des antimycosiques est modérée et dépend des espèces fongiques concernées ; la flucytosine, l'amphotéricine B et les azolés peuvent être utilisés.

Les indications thérapeutiques dans l'histoplasmoses à *Histoplasma capsulatum* sont fonction de la forme clinique et du statut immunitaire du patient. L'amphotéricine B intraveineuse est utilisée dans les atteintes sévères et l'itraconazole dans les formes modérées. Une prophylaxie secondaire définitive par azolés chez le sujet infecté par le VIH est recommandée.

Parmi les antimycosiques utilisés dans le traitement des paracoccidiomycoses, l'itraconazole est le traitement de choix.

Dans les atteintes menaçant le pronostic vital ou neurologiques des sporotrichoses, l'amphotéricine B intraveineuse est utilisée. Dans les formes cutanées, lymphatiques ou ostéoarticulaires, l'itraconazole est utilisé en première intention. Les formes pulmonaires demeurent difficiles à traiter.

#### **4.4. Population cible**

Les mycoses exotiques d'importation, dues à des champignons dimorphiques, sont rarement observées en France. Dans les aspergilloses, Sporanox IV est réservé à une population très restreinte.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.