

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Itraconazol Sandoz 100 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Itraconazol Sandoz contient 100 mg d'itraconazole par gélule.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 265,3 mg granules à base de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule pour administration orale.

Gélules en gélatine, opaques de couleur verte ; elles contiennent des microgranules de couleur jaune-beige.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

Traitement d'entretien chez les patients atteints du sida, pour prévenir les récurrences mycosiques.
Prophylaxie des mycoses chez les patients immunodéficients présentant une neutropénie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

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

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

- *Onychomycose* : se traite par un schéma thérapeutique intermittent (“pulse therapy”). Un cycle (ou “pulse”) comporte la prise de 2 gélules, 2 fois par jour pendant 1 semaine, et est toujours suivi d'un intervalle de 3 semaines sans médicament. Deux cycles sont indiqués dans les infections mycosiques des ongles des doigts ; trois cycles dans les infections des ongles des orteils. La réponse clinique devient visible lorsque, après l'arrêt du traitement, l'ongle repousse.

TABLEAU DES CYCLES

Endroit de l'infection	Semaines								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ongles des orteils avec ou sans infection des ongles des doigts	Cycle 1	Semaine sans Itraconazol Sandoz			Cycle 2	Semaine sans Itraconazol Sandoz			Cycle 3
Seulement ongles des doigts	Cycle 1	Semaine sans Itraconazol Sandoz			Cycle 2				

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

- *Mycoses systémiques*

Indication	Dose	Durée de traitement moyenne	Remarques
<i>aspergillose</i>	200 mg 1 x par jour	2 – 5 mois	Augmentez la dose jusqu'à 200 mg, 2 x par jour en cas d'infection invasive ou étendue.
<i>candidose</i>	100 à 200 mg 1 x par jour	3 semaines – 7 mois	Augmentez la dose jusqu'à 200 mg, 2 x par jour en cas d'infection invasive ou étendue.
<i>cryptococcose (excep. C. Meningitis)</i>	200 mg 1 x par jour	2 mois – 1 an	
<i>méningite cryptococcique</i>	200 mg 2 x par jour	2 mois – 1 an	
<i>histoplasnose</i>	200 mg 1 à 2 x par jour	8 mois	

<i>sporotrichose</i>	100 mg 1 x par jour	3 mois	
<i>paracoccidioidomycose</i>	100 mg 1 x par jour	6 mois	
<i>chromomycose</i>	100 à 200 mg 1 x par jour	6 mois	
<i>blastomycose</i>	100 mg, 1 x par jour 200 mg, 2 x par jour	6 mois	
<i>infections par Penicillium marneffii</i>	200 mg 2 x par jour		
<i>traitement d'entretien chez des patients atteints de sida</i>	200 mg 1x par jour		Une absorption réduite en cas de SIDA et chez les patients neutropéniques peut entraîner des taux bas d'itraconazole et une activité réduite. En pareils cas, un suivi des taux sanguins est nécessaire. Si nécessaire, la dose peut être portée à 200 mg, 2 x par jour.
<i>prévention en cas de neutropénie</i>	200 mg 1x par jour		

Population pédiatrique

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

Patients atteints d'insuffisance rénale

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Itraconazol Sandoz ne doit pas être utilisé chez les patients montrant des signes de dysfonctionnement ventriculaire comme l'insuffisance cardiaque congestive ou chez ceux ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, sauf pour le traitement d'infections mettant la vie en danger ou d'autres infections graves (voir rubrique 4.4).

Itraconazol Sandoz ne peut être administré aux femmes enceintes que si la vie de la patiente est en danger, et à condition que les avantages éventuels l'emportent sur les conséquences nocives potentielles pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer qui utilisent Itraconazol Sandoz doivent prendre des mesures contraceptives adéquates jusqu'à la période de menstruation qui suit l'arrêt du traitement par Itraconazol Sandoz.

La co-administration d'un certain nombre de substrats du CYP3A4 est contre-indiquée avec Itraconazol Sandoz (voir rubriques 4.4 et 4.5). Ces substrats comprennent notamment :

Analgésiques; Anesthésiques		
Alcaloïdes de l'ergot (p. ex. dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergométrine)		
Antibactériens à usage systémique ; Antimycobactériens ; Antimycotiques à usage systémique		
Isavuconazole		
Anthelminthiques ; Antiprotozoaires		
Halofantrine		
Antihistaminiques à usage systémique		
Astémizole	Mizolastine	Terfénadine
Agents antinéoplasiques		
Irinotécan	Vénétoclax (chez les patients atteints de leucémie lymphocytaire chronique pendant la phase d'initiation et la phase de titration de la dose du vénétoclax)	
Agents antithrombotiques		
Dabigatran	Ticagrélor	
Antiviraux systémiques		
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (avec ou sans dasabuvir)		
Système cardiovasculaire (agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; Antihypertenseurs ; Agents bêta-bloquants ; Inhibiteurs des canaux calciques ; Thérapie cardiaque ; Diurétiques)		
Aliskiren	Éplérénone	Quinidine
Bépridil	Finérénone	Ranolazine
Disopyramide	Ivabradine	Sildénafil (hypertension pulmonaire)
Dofétilide	Lercanidipine	
Dronédarone	Nisoldipine	
Médicaments gastrointestinaux, y compris antidiarrhéiques, agents anti-inflammatoires/anti-infectieux intestinaux; antiémétiques et anti-nauséux ; médicaments pour traiter la constipation ; médicaments pour traiter les troubles gastro-intestinaux fonctionnels		
Cisapride	Dompéridone	Naloxéfol
Immunosuppresseurs		
Voclosporine		

Agents modifiant les lipides		
Lovastatine	Lomitapide	Simvastatine
Psychoanaleptiques ; Psycholeptiques (tels que les antipsychotiques, les anxiolytiques, et les hypnotiques)		
Lurasidone	Pimozide	Sertindole
Midazolam (oral)	Quétiapine	Triazolam
Médicaments urologiques		
Avanafil	Darifénacine	Solifénacine (chez les patients atteints d'un insuffisance rénale sévère ou un insuffisance hépatique modérée ou sévère)
Dapoxétine	Fésotérodine (chez les patients atteints d'un insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère)	Vardénafil (chez les patients de plus de 75 ans)
Médicaments divers et autres substances		
Colchicine (chez les patients atteints d'un insuffisance rénale ou hépatique)	Eliglustat (chez les patients qui sont les métaboliseurs lents (ML), les métaboliseurs intermédiaires (MI) ou les métaboliseurs rapides (MR) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6)	

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité croisée

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

Effets sur le cœur

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

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

Itraconazol Sandoz ne peut pas être utilisé chez des patients atteints – ou ayant des antécédents – d'insuffisance cardiaque congestive, à moins que le bénéfice ne l'emporte nettement sur les risques. Cette évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque doit tenir compte de facteurs tels

que la gravité de l'indication, la dose et la durée du traitement et les facteurs de risque individuels pour l'insuffisance cardiaque congestive. Ces facteurs de risque comprennent les maladies cardiaques, telles que les cardiopathies ischémiques et les valvulopathies ; les maladies pulmonaires importantes, telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive ; et l'insuffisance rénale et d'autres troubles œdémateux. Ces patients doivent être informés des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, ils doivent être traités avec prudence et il convient de surveiller chez eux l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement ; si ces signes et symptômes apparaissent au cours du traitement par Itraconazol Sandoz, celui-ci doit être arrêté.

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

Effets sur le foie

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

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

Diminution du degré d'acidité gastrique

Étant donné que l'absorption de l'itraconazole provenant d'Itraconazol Sandoz diminue en cas de faible degré d'acidité gastrique, des médicaments neutralisant l'acidité (par ex. l'hydroxyde d'aluminium) ne peuvent être administrés au plus tôt que 2 heures après la prise d'Itraconazol Sandoz. Chez les patients présentant une achlorhydrie, comme chez certains patients atteints du sida, chez les patients traités par des inhibiteurs de la sécrétion acide (notamment les antagonistes H₂, les inhibiteurs de la pompe à protons) et chez les patients atteints d'anémie pernicieuse, il est recommandé d'administrer Itraconazol Sandoz avec du coca.

Population pédiatrique

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

Utilisation chez les personnes âgées

Il n'existe que des données cliniques limitées sur l'utilisation d'Itraconazol Sandoz chez les patients âgés. Itraconazol Sandoz ne doit pas être utilisé chez les patients âgés à moins que le bénéfice potentiel ne l'emporte sur les risques éventuels.

Insuffisance hépatique

Les données disponibles concernant l'utilisation de l'itraconazole oral chez les patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées. L'administration d'Itraconazol Sandoz chez ces patients doit se faire avec prudence (voir rubrique 5.2, Populations particulières, Insuffisance hépatique). Il est conseillé d'ajuster éventuellement la dose en fonction des concentrations plasmatiques.

Insuffisance rénale

Les données disponibles concernant l'utilisation de l'itraconazole oral chez les patients présentant une insuffisance rénale sont limitées. La biodisponibilité orale de l'itraconazole peut être inférieure chez les patients présentant une insuffisance rénale. Des fluctuations interindividuelles importantes ont été observées lorsque ces patients ont pris de l'itraconazole sous forme de gélules (voir rubrique 5.2). L'administration d'Itraconazol Sandoz doit donc se faire avec prudence chez cette population de patients. L'Itraconazol Sandoz n'est pas dialysable. Un ajustement de la dose ou le passage à un autre antifongique peut être envisagé en fonction de l'évaluation de l'efficacité clinique.

Perte auditive

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

Patients immunocompromis

Chez certains patients immunocompromis (par ex. patients neutropéniques, malades du sida ou patients transplantés), la biodisponibilité orale d'Itraconazol Sandoz peut être diminuée.

Patients atteints de mycoses systémiques mettant leur vie en danger immédiat

En raison de leurs propriétés pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2), Itraconazol Sandoz n'est pas indiquée pour le traitement de patients atteints de mycoses systémiques représentant un danger immédiat pour la vie du patient.

Patients sidéens

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

Neuropathie

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

Troubles du métabolisme des glucides

Les patients présentant une intolérance au fructose/galactose, un déficit total en lactase, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Résistance croisée

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

Interactions potentielles

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

Itraconazol Sandoz contient du saccharose et du sodium

Itraconazol Sandoz contient du saccharose (\pm 265 mg par gélule). Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament. Itraconazol Sandoz contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

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

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

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

- « Contre-indiqué » : Le médicament ne doit en aucun cas être co-administré avec l'itraconazole, et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement par itraconazole.
- « Non recommandé » : L'utilisation du médicament doit être évitée pendant le traitement par itraconazole et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement par itraconazole, sauf

si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiellement accrus d'effets secondaires. Si la co-administration ne peut être évitée, une surveillance clinique des signes ou symptômes d'effets accrus ou prolongés ou des effets indésirables du médicament administré en concomitance est recommandée, et sa posologie doit être réduite ou interrompue si nécessaire. Le cas échéant, il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques du médicament co-administré.

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

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

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

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

Médicaments (par voie orale [PO] et à dose unique, sauf indication contraire) dans la classe	Effet prévu/potentiel sur les taux d'itraconazole (↑ = augmentation ; ↔ = pas de modification ; ↓ = diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Antibactériens à usage systémique ; Antimycobactériens		
Isoniazide	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'isoniazide est susceptible de diminuer les concentrations d'itraconazole	Non recommandé
Rifampicine PO 600 mg une fois par jour	Itraconazole ASC ↓	Non recommandé
Rifabutine PO 300 mg une fois par jour	Itraconazole C _{max} ↓ 71 %, ASC ↓ 74 %	Non recommandé
Ciprofloxacine PO 500 mg deux fois par jour	Itraconazole C _{max} ↑ 53 %, ASC ↑ 82 %	A utiliser avec prudence
Erythromycine 1 g	Itraconazole C _{max} ↑ 44 %, ASC ↑ 36 %	A utiliser avec prudence
Clarithromycine PO 500 mg deux fois par jour	Itraconazole C _{max} ↑ 90 %, ASC ↑ 92 %	A utiliser avec prudence
Antiépileptiques		

Carbamazépine, phénobarbital	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, ces médicaments sont susceptibles de diminuer les concentrations d'itraconazole.	Non recommandé
Phénytoïne PO 300 mg une fois par jour	Itraconazole C_{max} ↓ 83 %, ASC ↓ 93 % Hydroxy-itraconazole C_{max} ↓ 84 %, ASC ↓ 95 %	Non recommandé
Agents antinéoplasiques		
Idéalalisib	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'idéalalisib est susceptible d'augmenter les concentrations d'itraconazole.	A utiliser avec prudence
Antiviraux à usage systémique		
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (avec ou sans dasabuvir)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, ces médicaments devraient augmenter les concentrations d'itraconazole.	Contre-indiqué
Efavirenz 600 mg	Itraconazole C_{max} ↓ 37 %, ASC ↓ 39 % Hydroxy-itraconazole C_{max} ↓ 35 %, ASC ↓ 37 %	Non recommandé
Névirapine PO 200 mg une fois par jour	Itraconazole C_{max} ↓ 38 %, ASC ↓ 62 %	Non recommandé
Cobicistat, darunavir (<i>boosté</i>), elvitégravir (<i>boosté</i> par ritonavir), fosamprénavir (<i>boosté</i> par ritonavir), ritonavir, saquinavir (<i>boosté</i> par ritonavir)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, ces médicaments devraient augmenter les concentrations d'itraconazole.	A utiliser avec prudence
Indinavir PO 800 mg trois fois par jour	Concentration d'itraconazole ↑	A utiliser avec prudence
Inhibiteurs des canaux calciques		
Diltiazem	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, le diltiazem est susceptible d'augmenter la concentration d'itraconazole.	A utiliser avec prudence
Médicaments utilisés dans les troubles des sécrétions acides		
Antiacides (aluminium, calcium, magnésium ou bicarbonate de sodium), antagonistes des récepteurs H_2 (p. ex. cimétidine, ranitidine), inhibiteurs de la pompe à protons (p. ex. lansoprazole, oméprazole, rabéprazole)	Itraconazole C_{max} ↓, ASC ↓	A utiliser avec prudence
Système respiratoire : autres produits du système respiratoire		
Lumacaftor/ivacaftor PO 200/250 mg deux fois par jour	Concentration d'itraconazole ↓	Non recommandé
Divers		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, le millepertuis est	Non recommandé

	susceptible de diminuer la concentration d'itraconazole.	
--	--	--

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

Médicaments (PO et à dose unique, sauf indication contraire) dans la classe	Effet prévu/potentiel sur les taux de médicament (↑ = augmentation ; ↔ = pas de modification ; ↓ = diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Analgésiques ; anesthésiques		
Alcaloïdes de l'ergot (p. ex. dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergométrine)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Elétriptan, fentanyl	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Alfentanil, buprénorphine (IV et sublingual), cannabinoïdes, méthadone, sufentanil	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	A utiliser avec prudence
Oxycodone PO 10 mg	Oxycodone PO : C_{max} ↑ 45 %, ASC ↑ 2,4 fois	A utiliser avec prudence
Oxycodone IV 0,1 mg/kg	Oxycodone IV : ASC ↑ 51 %	A utiliser avec prudence
Antibactériens à usage systémique ; Antimycobactériens ; Antimycotiques à usage systémique		
Isavuconazole	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'isavuconazole.	Contre-indiqué
Bédaquiline	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de bédaquiline.	Non recommandé
Rifabutine PO 300 mg une fois par jour	Concentration de rifabutine ↑ (ampleur de l'augmentation inconnue)	Non recommandé
Clarithromycine PO 500 mg deux fois par jour	Concentration de clarithromycine ↑	A utiliser avec prudence
Délamanide	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de délamanide.	A utiliser avec prudence
Antiépileptiques		
Carbamazépine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est	Non recommandé

	susceptible d'augmenter les concentrations de carbamazépine.	
Agents anti-inflammatoires et antirhumatismaux		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C_{max} ↓ 64%, ASC ↓ 37 %	A utiliser avec prudence
Anthelminthiques ; Antiprotozoaires		
Halofantrine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de l'halofantrine.	Contre-indiqué
Artéméther/luméfantrine, praziquantel	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	A utiliser avec prudence
Quinine 300 mg	Quinine C_{max} ↔, ASC ↑ 96 %	A utiliser avec prudence
Antihistaminiques à usage systémique		
Astémizole, mizolastine, terféndine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Ebastine 20 mg	Ebastine C_{max} ↑ 2,5 fois, ASC ↑ 6,2 fois Carébastine C_{max} ↔, ASC ↑ 3,1 fois	Non recommandé
Bilastine, rupatadine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	A utiliser avec prudence
Agents antinéoplasiques		
Irinotécan	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de l'irinotécan et de son métabolite actif.	Contre-indiqué
Vénétoclax	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de vénétoclax.	Contre-indiqué chez les patients atteints de leucémie lymphocytaire chronique pendant la phase d'initiation et la phase de titration de la dose du vénétoclax. Dans d'autres cas, ce n'est pas recommandé, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques. Voir le résumé des caractéristiques du produit vénétoclax.
Axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, céritinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, docétaxel,	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments, à l'exception du cabazitaxel et du	Non recommandé

évérolimus, glasdegib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, régorafénib, sunitinib, temsirolimus, trabectedine, trastuzumab emtansine, vinca-alcaloïdes (p. ex. vinflunine, vinorelbine)	régorafénib. Aucune modification statistiquement significative de l'exposition au cabazitaxel n'a été observée, mais une variabilité élevée des résultats a été observée. L'ASC du régorafénib devrait diminuer (par estimation de la fraction active)	
Cobimétinib 10 mg	Cobimétinib C_{max} ↑ 3,2 fois, ASC ↑ 6,7 fois	Non recommandé
Entrectinib	Entrectinib C_{max} ↑ 73 %, ASC ↑ 6,0 fois	Non recommandé
Olaparib 100 mg	Olaparib C_{max} ↑ 40 %, ASC ↑ 2,7 fois	Non recommandé
Talazoparib	Talazoparib C_{max} ↑ 40 %, ASC ↑ 56 %	Non recommandé
Alitrétinoïne (oral), bortézomib, brentuximab védotine, erlotinib, idélalisib, imatinib, nintédanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidégib, trétinoïne (orale)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	A utiliser avec prudence
Busulfan 1 mg/kg toutes les 6 h	Busulfan C_{max} ↑, ASC ↑	A utiliser avec prudence
Géfitinib 250 mg	Géfitinib 250 mg C_{max} ↑, ASC ↑ 78 %	A utiliser avec prudence
Pemigatinib	Pemigatinib C_{max} ↑17 %, ASC ↑ 91 %	A utiliser avec prudence
Agents antithrombotiques		
Dabigatran, ticagrélor	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Apixaban, édoxaban, rivaroxaban, vorapaxar	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Cilostazol, coumarines (p. ex. warfarine)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	A utiliser avec prudence
Antiviraux à usage systémique		
Ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir (avec ou sans dasabuvir)	L'itraconazole peut augmenter les concentrations de paritaprèvir.	Contre-indiqué
Elbasvir/grazoprèvir, simèprèvir, ténofovir alafénamide fumarate (TAF), ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Cobicistat, elvitègravir (boosté par ritonavir), glécaprèvir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir,	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	A utiliser avec prudence

saquinavir		
Indinavir PO 800 mg trois fois par jour	Indinavir $C_{max} \leftrightarrow$, ASC \uparrow	A utiliser avec prudence
Système cardiovasculaire (agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; antihypertenseurs : bêtabloquants ; inhibiteurs des canaux calciques ; traitements cardiaques ; diurétiques)		
Bépridil, disopyramide, dofétilide, dronédarone, éplérénone, finérénone, ivabradine, lercanidipine, nisoldipine, ranolazine, sildénafil (hypertension pulmonaire)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Aliskiren 150 mg	Aliskiren $C_{max} \uparrow 5,8$ fois, ASC $\uparrow 6,5$ fois	Contre-indiqué
Quinidine 100 mg	Quinidine $C_{max} \uparrow 59$ %, ASC $\uparrow 2,4$ fois	Contre-indiqué
Féلودipine 5 mg	Féلودipine $C_{max} \uparrow 7,8$ fois, ASC $\uparrow 6,3$ fois	Non recommandé
Riociguat, tadalafil (hypertension pulmonaire)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Bosentan, diltiazem, guanfacine, autres dihydropyridines (p. ex. amlodipine, isradipine, nifédipine, nimodipine), vérapamil	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du bosentan.	A utiliser avec prudence
Digoxine 0,5 mg	Digoxine $C_{max} \uparrow 34$ %, ASC $\uparrow 68$ %	A utiliser avec prudence
Nadolol 30 mg	Nadolol $C_{max} \uparrow 4,7$ fois, ASC $\uparrow 2,2$ fois	A utiliser avec prudence
Corticostéroïdes à usage systémique ; médicaments pour les maladies respiratoires obstructives		
Ciclésouide, salmétérol	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du salmétérol et du métabolite actif du ciclésouide.	Non recommandé
Budésouide par inhalation (INH) 1 mg une seule dose	Budésouide INH $C_{max} \uparrow 65$ %, ASC $\uparrow 4,2$ fois ; budésouide (autres formulations) concentration \uparrow	A utiliser avec prudence
Dexaméthasone IV 5 mg Dexaméthasone PO 4,5 mg	Dexaméthasone IV : $C_{max} \leftrightarrow$, ASC $\uparrow 3,3$ fois Dexaméthasone PO : $C_{max} \uparrow 69$ %, ASC $\uparrow 3,7$ fois	A utiliser avec prudence
Fluticasone INH 1 mg deux fois par jour	Fluticasone INH concentration \uparrow	A utiliser avec prudence
Méthylprednisolone 16 mg	Méthylprednisolone PO $C_{max} \uparrow 92$ %, ASC $\uparrow 3,9$ fois Méthylprednisolone IV ASC $\uparrow 2,6$ fois	A utiliser avec prudence
Fluticasone nasal	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du fluticasone administré	A utiliser avec prudence

	par voie nasale.	
Médicaments utilisés dans le traitement du diabète		
Répaglinide 0,25 mg	Répaglinide C_{max} ↑ 47 %, ASC ↑ 41 %	A utiliser avec prudence
Saxagliptine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de la saxagliptine.	A utiliser avec prudence
Médicaments gastrointestinaux, y compris antidiarrhéiques, agents antiinflammatoires/anti-infectieux intestinaux; antiémétiques et anti-nauséux ; médicaments pour traiter la constipation ; médicaments pour traiter les troubles gastrointestinaux fonctionnels		
Cisapride, naloxéol	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Dompéridone 20 mg	Dompéridone C_{max} ↑ 2,7 fois, ASC ↑ 3,2 fois	Contre-indiqué
Aprépitant, lopéramide, nétupitant	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'aprépitant.	A utiliser avec prudence
Immunosuppresseurs		
Voclosporine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de voclosporine.	Contre-indiqué
Sirolimus (rapamycine)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de sirolimus.	Non recommandé
Ciclosporine, tacrolimus	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ciclosporine.	A utiliser avec prudence
Tacrolimus IV 0,03 mg/kg un fois par jour	Tacrolimus IV concentration ↑	A utiliser avec prudence
Agents modifiant les lipides		
Lomitapide	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de lomitapide.	Contre-indiqué
Lovastatine 40 mg	Lovastatine C_{max} ↑ 14,5 - >20 fois, ASC ↑ 14,8 - > 20 fois Lovastatine acide C_{max} ↑ 11,5-13 fois, ASC ↑ 15,4-20 fois	Contre-indiqué
Simvastatine 40 mg	Simvastatine acide C_{max} ↑ 17 fois, ASC ↑ 19 fois	Contre-indiqué
Atorvastatine	Atorvastatine acide C_{max} ↔ à ↑2,5 fois, ASC ↑ 40 % à 3 fois	Non recommandé
Médicaments psychoanaleptiques ; psycholeptiques (p. ex. antipsychotiques,		

anxiolytiques et hypnotiques)		
Lurasidone, pimozide, quétiapine, sertindole	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Midazolam (oral) 7,5 mg	Midazolam (oral) C_{max} ↑ 2,5 à 3,4 fois, ASC ↑ 6,6 à 10,8 fois	Contre-indiqué
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C_{max} ↑, ASC ↑	Contre-indiqué
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C_{max} ↔, ASC ↑ 2,8 fois	A utiliser avec prudence
Aripiprazole 3 mg	Aripiprazole C_{max} ↑ 19 %, ASC ↑ 48%	A utiliser avec prudence
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C_{max} ↔, ASC ↑ 2,6 fois	A utiliser avec prudence
Buspirone 10 mg	Buspirone C_{max} ↑ 13,4 fois, ASC ↑ 19,2 fois	A utiliser avec prudence
Midazolam IV 7,5 mg	Midazolam IV 7,5 mg : concentration ↑ ; Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de midazolam après une administration au niveau de la muqueuse buccale.	A utiliser avec prudence
Risperidone 2-8 mg/jour	Concentrations de rispéridone et du métabolite actif ↑	A utiliser avec prudence
Zopiclone 7,5 mg	Zopiclone C_{max} ↑ 30 %, ASC ↑ 70 %	A utiliser avec prudence
Cariprazine, galantamine, halopéridol, réboxétine, venlafaxine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	A utiliser avec prudence
Système respiratoire : autres produits du système respiratoire		
Lumacaftor/ivacaftor PO 200/250 mg deux fois par jour	Ivacaftor C_{max} ↑ 3,6 fois, ASC ↑ 4,3 fois Lumacaftor C_{max} ↔, ASC ↔	Non recommandé
Ivacaftor	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'ivacaftor.	A utiliser avec prudence
Hormones sexuelles et modulateurs du système génital ; autres médicaments gynécologiques		
Cabergoline, diénoGEST, ulipristal	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	A utiliser avec prudence
Médicaments du système urologique		
Avanafil, dapoxétine, darifénacine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Fésotérodine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est	Insuffisance rénale ou hépatique modérée à

	susceptible d'augmenter les concentrations du métabolite actif, 5-hydroxyméthyl toltérodine.	sévère : Contre-indiqué. Insuffisance rénale ou hépatique légère : L'utilisation concomitante doit être évitée. Fonction rénale ou hépatique normale : A utiliser avec prudence, avec une dose maximale de fésotérodine de 4 mg.
Solifénacine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de solifénacine.	Insuffisance rénale sévère : Contre-indiqué. Insuffisance hépatique modérée à sévère : Contre-indiqué. A utiliser avec prudence chez tous les autres patients avec une dose maximale de solifénacine de 5 mg.
Vardénafil	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de vardénafil.	Contre-indiqué chez les patients de plus de 75 ans ; sinon, non recommandé.
Alfuzosine, silodosine, tadalafil (troubles de l'érection et hyperplasie bénigne de la prostate), tamsulosine, toltérodine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Dutastéride, imidafénacine, sildénafil (troubles de l'érection)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	A utiliser avec prudence
Oxybutynine 5 mg	Oxybutynine C_{max} ↑ 2 fois, ASC ↑ 2 fois N-déséthoxybutynine C_{max} ↔, ASC ↔ Après administration transdermique: Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'oxybutynine après administration transdermique.	A utiliser avec prudence
Divers médicaments et autres substances		
Colchicine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de colchicine.	Contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Non recommandé chez les

		autres patients.
Eliglustat	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole devrait augmenter les concentrations d'éliglustat.	Contre-indiqué chez les métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6. Contre-indiqué chez les métaboliseurs intermédiaires (MI) ou les métaboliseurs rapides (MR) du CYP2D6 prenant un inhibiteur du CYP2D6 puissant ou modéré. A utiliser avec prudence chez les MI et les MR du CYP2D6. Chez les MR du CYP2D6 atteints d'insuffisance hépatique légère, une dose d'éliglustat de 84 mg/jour doit être envisagée.
Cinacalcet	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de cinacalcet.	A utiliser avec prudence

Les médicaments pouvant réduire les concentrations plasmatiques d'itraconazole (p. ex. la rifampicine, la rifabutine et la phénytoïne).

Les médicaments qui réduisent la sécrétion gastrique (p. ex. les médicaments neutralisant l'acidité gastrique, les antagonistes du récepteur H2 ou les inhibiteurs de la pompe à protons) réduisent l'absorption de l'itraconazole contenu dans les gélules d'itraconazol Sandoz. Il est recommandé d'utiliser ces médicaments avec prudence lors de la prise concomitante de gélules contenant de l'itraconazole.

En cas de traitement concomitant par un médicament réduisant la sécrétion gastrique, il est recommandé de prendre les gélules d'itraconazol Sandoz avec une boisson acide (cola non diététique).

Les médicaments neutralisant l'acidité gastrique (p. ex. les composés d'aluminium) doivent être administrés 1 heure avant ou 2 heures après la prise des gélules d'itraconazol Sandoz.

Après la prise des gélules d'itraconazol Sandoz, l'effet antifongique doit être surveillé et la dose d'itraconazole augmentée si nécessaire.

L'utilisation concomitante d'itraconazole et d'inducteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 peut réduire l'exposition à l'itraconazole et à l'hydroxyitraconazole au point d'en diminuer l'efficacité. En voici quelques exemples :

- Substances antibactériennes : Isoniazide, rifabutine (voir également « *Les médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par l'itraconazole*»), rifampicine.

- Anticonvulsivants : Carbamazépine (voir également « *Les médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par l'itraconazole* »), phénobarbital, phénytoïne.
- Substances antivirales : Efavirenz, névirapine.
- Médicaments à base de plantes : *Hypericum perforatum* (millepertuis).

Par conséquent, l'administration des inducteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 avec de l'itraconazole n'est pas recommandée. Il est recommandé d'éviter l'utilisation de ce médicament à partir de 2 semaines avant et pendant le traitement par l'itraconazole, sauf si les bénéfices l'emportent sur le risque d'une efficacité potentiellement réduite de l'itraconazole. En cas d'administration concomitante, il est recommandé de surveiller l'efficacité antimycotique et d'augmenter la dose d'itraconazole si nécessaire.

Les médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole

Des inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter l'exposition à l'itraconazole. En voici quelques exemples :

- Substances antibactériennes : Ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine.
- Substances antivirales : Darunavir potentialisé par le ritonavir, fosamprenavir potentialisé par le ritonavir, de l'indinavir (voir également « *Les médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par l'itraconazole* »), du ritonavir (voir également « *Les médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par l'itraconazole* ») et du télaprévir.

Il est recommandé d'utiliser ces médicaments avec prudence en cas d'administration concomitante avec des gélules d'itraconazole. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients qui doivent prendre de l'itraconazole en même temps que des inhibiteurs puissants du CYP3A4 afin de détecter tout signes ou symptômes d'une efficacité pharmacologique accrue ou prolongée de l'itraconazole et, si nécessaire, de réduire la dose d'itraconazole. Si cela est approprié, il est recommandé de déterminer la concentration plasmatique d'itraconazole.

Dans les cas de médicaments dont les concentrations plasmatiques sont augmentées par l'itraconazole, l'itraconazole et son principal métabolite, l'hydroxyitraconazole, peuvent inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par CYP3A4, ainsi que le transport des médicaments par la P-glycoprotéine. Cela peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ce médicament et/ou de ses métabolites actifs lorsqu'ils sont utilisés conjointement avec l'itraconazole. L'effet de l'itraconazole sur l'augmentation de l'ASC d'autres médicaments peut être multiplié par 11, comme cela a été observé lors de l'administration concomitante de 200 mg d'itraconazole par jour et de midazolam oral (un substrat sensible du CYP3A4). Ces concentrations plasmatiques accrues peuvent renforcer ou prolonger à la fois les effets thérapeutiques et secondaires de ces médicaments. Les médicaments métabolisés par le CYP3A4 connus pour prolonger l'intervalle QT peuvent être contre-indiqués en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole, car cette association peut entraîner des tachyrythmies ventriculaires, y compris l'apparition d'une torsade de pointes, une arythmie potentiellement mortelle. L'effet inhibiteur complet n'est atteint avant que l'état d'équilibre de l'itraconazole ne soit atteint. Cela peut prendre environ 15 jours avec les gélules d'itraconazole (voir rubrique 5.2). Après l'arrêt du traitement, les concentrations plasmatiques d'itraconazole chutent à des niveaux presque indétectables en 7 à 14 jours, selon la dose et la durée du traitement. Chez les patients atteints de cirrhose hépatique ou recevant des inhibiteurs du CYP3A4, la concentration plasmatique peut diminuer encore plus lentement. Ceci est particulièrement important lors de l'instauration d'un traitement par des médicaments dont le métabolisme peut être altéré par l'itraconazole.

Les médicaments qui interagissent avec l'itraconazole sont classés comme contre-indiqués, non recommandés et à utiliser avec prudence, en tenant compte du degré d'augmentation de la concentration et du profil de sécurité du médicament interactif.

Le potentiel d'interactions des médicaments mentionnés a été évalué dans le cadre d'études pharmacocinétiques chez l'homme avec l'itraconazole et/ou des études pharmacocinétiques chez l'homme avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole) et/ou des données *in vitro*.

Exemples de médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par l'itraconazole, listés par classe de médicaments et recommandations concernant l'administration concomitante avec l'itraconazole :

Classe de médicaments	Contre-indiqué	Non recommandé	À utiliser avec prudence
Alpha-bloquants		Tamsulosine	
Analgésiques		Fentanyl	Alfentanil, buprénorphine par voie intraveineuse et sublinguale, oxycodone, methadon ^c , sufentanil
Anti-arythmiques	Disopyramide, dofétilide, dronédarone, quinidine		Digoxine
Antibactériens	Télithromycine chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique sévère	Rifabutine ^a	Télithromycine
Anticoagulants et antiplaquettaires	Dabigatran, Ticagrelor	Apixaban, rivaroxaban	Coumarines, cilostazol
Anticonvulsivants		Carbamazépine ^a	
Antidiabétiques			Répaglinide, saxagliptine
Antihélmintiques et antiprotozoaires	Halofantrine		Praziquantel
Antihistaminiques	Mizolastine, Terfénadine	Ebastine	
Médicaments antimigraineux	Les ergocalcoïdes, tels que la dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine), l'ergotamine, la méthylergométrine (méthylergonovine)	Élériptan	

Classe de médicaments	Contre-indiqué	Non recommandé	À utiliser avec prudence
Agents antinéoplasiques	Irinotécan	Axitinib, dabrafénib, dasatinib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, sunitinib, trabectédine	Bortézomib, busulfan, docétaxel, erlotinib, géfitinib, imatinib, ixabépilone, ponatinib, trimétrexate, Vinca-alcaloïdes
Antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques	Lurasidone, midazolam par voie orale, pimozide, quétiapine, sertindole, triazolam		Alprazolam, aripiprazole, brotizolam, buspirone, halopéridol, midazolam par voie intraveineuse, Perospirone, Rispéridone
Antiviraux		Siméprévir	Maraviroc, indinavir ^b , ritonavir ^b , saquinavir
Béta-bloquants			Nadolol
Bloqueurs des canaux calciques	Bépridil, lercanidipine, nisoldipine	Féلودipine	Autres dihydropyridines, vérapamil
Médicaments pour le traitement des maladies cardiovasculaires, différentes classes de médicaments	Aliskiren, ivabradine, ranolazine	Riociguat	Bosentan

Classe de médicaments	Contre-indiqué	Non recommandé	À utiliser avec prudence
Diurétique	Éplérénone		
Médicaments pour le traitement des maladies gastro-intestinales	Cisapride, dompéridone		Aprepitant
Immunosuppresseurs		Ciclesonide, everolimus, temsirolimus	Budésonide, cyclosporine, dexaméthasone, fluticasone, méthylprednisolone, rapamycine (également connue sous le nom de sirolimus), tacrolimus
Agents hypolipémifiants	Lovastatine, simvastatine	Atorvastatine	
Médicaments pour le traitement des troubles respiratoires		Salmétérol	
ISRS, antidépresseurs tricycliques et apparentés			Reboxétine
Agents urologiques	Darifénacine, fésotérodine, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère ou une insuffisance hépatique modérée à sévère, sildénafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire,	Toltérodine, vardénafil, chez les hommes âgés de 75 ans et moins	Fésotérodine, oxybutynine, sildénafil, pour le traitement de la dysfonction érectile, solifénacine, tadalafil

Classe de médicaments	Contre-indiqué	Non recommandé	À utiliser avec prudence
	solifénacine, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère, vardénafil, chez les hommes âgés de plus de 75 ans		
Divers	Colchicine, chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique	Colchicine	Alitrétinoïne (forme pharmaceutique orale), cinacalcet, tolvaptan

^a Voir aussi « Les médicaments pouvant réduire les concentrations plasmatiques d'itraconazole »

^b Voir aussi « Les médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole »

^c *Torsade de pointes* a été rapporté.

Les médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être réduites par l'itraconazole :

L'utilisation concomitante d'itraconazole et l'AINS méloxicam peut réduire la concentration plasmatique de méloxicam. Il est recommandé d'utiliser le méloxicam avec prudence en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole ; cela inclut la surveillance d'une possible diminution de l'efficacité du méloxicam et, si nécessaire, un ajustement de la dose.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Il n'existe que peu d'informations sur l'utilisation d'Itraconazol Sandoz pendant la grossesse.

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

Les données épidémiologiques sur l'exposition à Itraconazol Sandoz pendant le premier trimestre de la grossesse (généralement chez des patientes ayant reçu un traitement à court terme pour une candidose vulvo-vaginale) n'ont montré aucun risque accru de malformations comparativement à un groupe témoin qui n'avait pas été exposé à des agents tératogènes connus. Dans un modèle chez le rat, il a été démontré que l'itraconazole traverse la barrière placentaire.

Femmes en âge de procréer

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

Allaitement

L'itraconazole est excrété en très petites quantités dans le lait maternel. Les gélules d'Itraconazol Sandoz ne peuvent pas être utilisées pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

Le tableau ci-après répertorie les effets indésirables par classe d'organe. Dans chacune de ces classes, les effets indésirables sont classés en fonction de la fréquence et selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1000$) ; très rare ($<1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système/classe d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Infections et infestations</i>		Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite		
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			Leucopénie	
<i>Affections du système immunitaire</i>		Hypersensibilité*	Maladie sérique, œdème angioneurotique, réactions anaphylactiques	
<i>Affections endocriniennes</i>				Pseudoaldostéronisme
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			Hypertriglycémie	

Système/classe d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à <1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système nerveux	Maux de tête		Hypoesthésie, paresthésie, dysgueusie	
Affections oculaires			Troubles visuels (y compris diplopie et vision floue)	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Perte auditive passagère ou permanente*, acouphène	
Affections cardiaques			Insuffisance cardiaque congestive*	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, nausées	Vomissement, diarrhée, constipation, dyspepsie, flatulence	Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Fonction hépatique anormale	Toxicité hépatique sévère (y compris certains cas d'insuffisance hépatique aiguë mortelle) *, hyperbilirubinémie	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		Urticaire, Eruption cutanée, prurit	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, vascularite leucocytoclasique, alopecie, photosensibilité	
Affections du rein et des voies urinaires			Pollakiurie	
Affections des organes de reproduction et du sein		Troubles de la menstruation	Troubles de l'érection	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème	
Investigations			Créatine phosphokinase sanguine élevée	

*Voir rubrique 4.4

Description des effets indésirables sélectionnés

Ci-dessous figure une liste des effets indésirables associées à l'itraconazole qui ont été rapportées dans les études cliniques sur l'itraconazole en solution buvable et l'itraconazole

intraveineux, à l'exception de l'effet indésirable « inflammation au site d'injection », qui est spécifique à la voie d'administration par injection.

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	<u>Granulocytopenie, thrombocytopenie</u>
<i>Affections du système immunitaire</i>	<u>Réaction anaphylactoïde</u>
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	<u>Hyperglycémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie</u>
<i>Affections psychiatriques</i>	<u>Etat confusionnel</u>
<i>Affections du système nerveux</i>	<u>Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4), vertiges, somnolence, tremblements</u>
<i>Affections cardiaques</i>	<u>Insuffisance cardiaque, insuffisance ventriculaire gauche, tachycardie</u>
<i>Affections vasculaires</i>	<u>Hypertension, hypotension</u>
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	<u>Œdème pulmonaire, dysphonie, toux</u>
<i>Affections gastro-intestinales</i>	<u>Trouble gastro-intestinal</u>
<i>Affections hépatobiliaires</i>	<u>Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), hépatite, jaunisse</u>
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	<u>Éruption cutanée érythémateuse, hyperhidrose</u>
<i>Affections musculo-squelettiques et systémique</i>	<u>Myalgie, arthralgie</u>
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	<u>Insuffisance rénale, incontinence urinaire</u>
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	<u>Œdème généralisé, œdème du visage, douleurs thoraciques, pyrexie, douleurs, fatigue, frissons</u>
<i>Investigations</i>	<u>Alanine aminotransférase élevée, aspartate aminotransférase élevée, phosphatase alcaline sanguine élevée, lactate déshydrogénase sanguine élevée, urée sanguine élevée, gamma-glutamyl transférase élevée, enzymes hépatiques élevées, analyse d'urine anormale</u>

Patients pédiatriques

Gélules d'itraconazole

La sécurité des gélules d'itraconazole a été évaluée chez 165 patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans, qui ont participé à 14 études cliniques (4 études en double aveugle, contrôlées par placebo ; 9 études en ouvert, et 1 étude comportant une phase en ouvert suivie d'une phase en double

aveugle). Ces patients ont reçu au moins une dose de gélules d'itraconazole pour le traitement des infections fongiques et ont fourni des données de sécurité.

Sur la base des données sur la sécurité compilée à partir de ces études cliniques, il s'avère que les effets indésirables rapportés les plus fréquemment chez les patients pédiatriques étaient : les céphalées (3,0 %), les vomissements (3,0 %), les douleurs abdominales (2,4 %), la diarrhée (2,4 %), les anomalies de la fonction hépatique (1,2 %), l'hypotension (1,2 %), les nausées (1,2 %) et l'urticaire (1,2 %). La manifestation des effets indésirables chez les patients pédiatriques est similaire à celle des adultes, mais son incidence chez les patients pédiatriques est plus élevée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Aucune donnée n'est disponible dans ce domaine.

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

L'itraconazole ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosique à usage systémique, dérivés triazolés, code ATC : J02AC02.

Mécanisme d'action

L'antimycosique synthétique à large spectre Itraconazol Sandoz est un dérivé triazolé.

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

Mécanismes de résistances

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

Valeurs limites

En utilisant les méthodes EUCAST, seuls des concentrations critiques pour l'itraconazole ont été identifiés, qui sont listés ici :

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Efficacité clinique et sécurité

Les études *in vitro* indiquent que l'itraconazole inhibe la croissance d'un large spectre de champignons nocifs pour l'être humain à des concentrations généralement comprise entre $\leq 0,025$ et $0,8 \mu\text{g/ml}$. Celles-ci incluent :

Les dermatophytes (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), levures (*Candida spp.* y compris *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* et *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia spp.*, *Trichosporon spp.*, *Geotrichum spp.*) ; *Aspergillus spp.* ; *Histoplasma spp.* y compris *H. capsulatum* ; *Paracoccidioides brasiliensis* ; *Sporothrix schenckii* ; *Fonsecaea spp.* ; *Cladosporium spp.* ; *Blastomyces dermatitidis* ; *Pseudallescheria boydii* ; *Talaromyces marneffeii* et diverses autres levures et moisissures.

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés pharmacocinétiques générales

La pharmacocinétique d'itraconazol Sandoz a été étudiée après une dose unique et des administrations multiples chez des volontaires sains, dans des populations particulières et chez des patients. En général, l'itraconazole est bien résorbé. La concentration maximale est atteinte dans le plasma 2 à 5 heures après la prise orale. L'itraconazole subit une forte métabolisation hépatique, entraînant la formation de nombreux métabolites. Le métabolite principal est l'hydroxy-itraconazole, dont le taux plasmatique est deux fois plus élevé que celui de la molécule inchangée. La demi-vie terminale de l'itraconazole est 17 heures après une dose unique et augmente jusqu'à 34 à 42 heures en cas de prises répétées. La pharmacocinétique de l'itraconazole se caractérise par sa non-linéarité, en conséquence il se produit une accumulation dans le plasma après administration répétée. Les concentrations à l'état d'équilibre (steady-state) sont atteintes en 15 jours, avec des valeurs C_{max} de $0,5 \mu\text{g/ml}$, $1,1 \mu\text{g/ml}$ et $2,0 \mu\text{g/ml}$, respectivement après prise orale de 100 mg une fois par jour, 200 mg une fois par jour et 200 mg deux fois par jour. Après la fin du traitement, le taux plasmatique d'itraconazole baisse en 7 jours à un niveau pratiquement indétectable. La clairance de l'itraconazole diminue avec un dosage plus élevé. C'est dû au mode de métabolisation hépatique saturable. L'itraconazole est éliminé sous forme de métabolites inactifs dans l'urine (~35%) et les fèces (~54%).

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

L'itraconazole est excrété en une semaine sous forme de métabolite inactif à raison de 35% dans l'urine et à raison de 54% dans les selles. L'excrétion sous forme de médicament inchangé d'une dose ingérée est de moins de 0,03% par les reins et de 3-18% par les fèces.

Étant donné que la redistribution de l'itraconazole à partir des tissus kératinisés semble négligeable, on peut supposer que l'itraconazole est éliminé de ces tissus par régénération épidermique. Bien que l'itraconazole ne soit plus détectable dans le plasma dans les 7 jours suivant la fin du traitement, des concentrations thérapeutiques dans la peau sont maintenues pendant 2 à 4 semaines supplémentaires après une période de traitement de 4 semaines. Les concentrations d'itraconazole peuvent être détectées dans les ongles dès la première semaine suivant le début du traitement ; après la fin d'une période de traitement de 3 mois, des concentrations thérapeutiques sont encore détectables dans les ongles pendant au moins 6 mois.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

L'itraconazole est principalement métabolisé dans le foie. Une dose unique orale (gélule de 100 mg) a été administrée à 12 patients atteints de cirrhose hépatique et 6 patients sains ; la C_{max} , l'AUC et la demi-vie d'élimination terminale de l'itraconazole ont été mesurées et comparées entre les différents groupes. Chez les patients cirrhotiques, la C_{max} moyenne a été significativement réduite (de 47%). La demi-vie d'élimination terminale moyenne a été plus longue que chez les patients sans insuffisance hépatique (37 heures contre 16 respectivement). Sur la base de l'AUC, l'exposition totale à l'itraconazole a été comparable chez les patients cirrhotiques et les patients sains. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation d'itraconazole au long cours chez les patients souffrant de cirrhose (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

Les données disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole chez les enfants et les adolescents sont limitées. Des études pharmacocinétiques cliniques chez des enfants et adolescents âgés de 5 mois à 17 ans ont été menées avec des gélules, une solution buvable et une formulation intraveineuse d'itraconazole. La posologie individuelle des gélules et de la solution buvable variait entre 1,5 et 12,5 mg/kg de poids corporel/jour, administrée une ou deux fois par jour. La formulation intraveineuse a été administrée soit en perfusion unique de 2,5 mg/kg de poids corporel, soit en

perfusion une ou deux fois par jour de 2,5 mg/kg de poids corporel. À la même dose journalière, l'administration deux fois par jour comparée à une fois par jour a montré des concentrations maximales et minimales comparables à celles observées après une administration une fois par jour chez des adultes. Aucun effet significatif lié à l'âge n'a été observé dans l'ASC ni dans la clairance totale de l'itraconazole, tandis que de faibles associations ont été observées entre l'âge et le volume de distribution, la C_{max} et la vitesse d'élimination terminale de l'itraconazole. La clairance apparente et le volume de distribution de l'itraconazole semblent dépendre du poids corporel.

5.3 Données de sécurité préclinique

Itraconazole

L'itraconazole n'est pas un carcinogène primaire chez les rats jusqu'à 13 mg/kg/jour (chez les mâles) et jusqu'à 52 mg/kg/jour (chez les femelles), ni chez les souris jusqu'à 80 mg/kg/jour (une fois la dose maximale recommandée chez l'homme (Maximum Recommended Human Dose – MRHD), basée sur mg/m^2 /jour).

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

L'itraconazole a été soumis à un certain nombre de tests de sécurité précliniques standards.

Les études de toxicité aiguë chez les souris, rats, cochons d'Inde et chiens indiquent une marge de sécurité élevée. Des études de toxicité chez les rats et les chiens après une utilisation prolongée ont montré les différents organes ou tissus sur lesquels l'itraconazole a principalement un effet toxique :

Cortex surrénal, foie et système phagocytaire mononucléaire ; des troubles métaboliques lipidiques sont également apparus, se manifestant sous forme de cellules xanthomatiques dans divers organes. Après une forte dose, le cortex surrénalien présentait un gonflement histologiquement réversible avec une hypertrophie cellulaire de la *zone réticulaire* et *fasciculaire*, parfois accompagnée d'un amincissement de la *zone glomérulaire*. Des modifications réversibles du foie ont été observées à fortes doses. Des légères modifications ont été observées dans les cellules sinusoïdales et dans la vacuolisation hépatocytaire, cette dernière indiquant un dysfonctionnement cellulaire, mais sans hépatite visible ni nécrose hépatocellulaire. Les modifications histologiques du système phagocytaire mononucléaires ont été principalement caractérisées par des macrophages présentant des quantités accrues de matière protéique dans divers tissus parenchymateux.

Il n'y a aucune indication d'un potentiel mutagène pour l'itraconazole. Aucun effet carcinogène primaire n'a été observé chez les souris et les rats femelles. Chez les rats mâles, une incidence accrue de sarcome des tissus mous a été observée, pouvant être attribuée à l'augmentation des réactions inflammatoires non néoplasiques chroniques du tissu conjonctif due à des niveaux élevés

de cholestérol et à des dépôts de cholestérol dans le tissu conjonctif. L'incidence totale des tumeurs chez les rats traités était comparable à celle du groupe témoin.

Il n'y avait aucune preuve d'impact primaire sur la fertilité pendant le traitement à l'itraconazole. Il a été constaté que l'itraconazole à fortes doses provoquait une augmentation dose-dépendante de la toxicité maternelle, de l'embryotoxicité et de la tératogénicité chez les rats et les souris. Chez les rats, la tératogénicité était principalement observée sous forme de déformations squelettiques ; chez les souris, sous forme d'encéphalocèle et de macroglossie. Chez les lapins (dose : jusqu'à 80 mg/kg), aucun effet similaire n'a été observé. Lors de l'évaluation du développement péri- et postnatal, aucun effet n'a été observé, à l'exception d'une légère perte de poids chez les plus petits du groupe 80 mg/kg, due à la faible consommation alimentaire et à la prise de poids des mères. Aucune malformation n'est apparue.

Après une administration prolongée d'itraconazole chez de jeunes chiens, une diminution de la teneur en minéraux osseux a été observée.

Dans trois études toxicologiques menées chez le rat, l'itraconazole a causé des lésions osseuses. Ces lésions comprenaient une diminution de l'activité de la plaque osseuse, un amincissement de la zone compacte des gros os et une fragilité osseuse accrue.

Toxicologie reproductive

Il a été établi que l'itraconazole provoque une augmentation dose-dépendante de la toxicité maternelle, de l'embryotoxicité et de la tératogénicité chez les rats à partir de 40 mg/kg/jour et chez les souris à partir de 80 mg/kg/jour (chacun 1 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur la base de mg/m²/jour). Chez les rats, la tératogénicité s'est principalement manifestée sous la forme de malformations squelettiques, chez les souris sous la forme d'encéphalocèle et de macroglossie. Chez les lapins, aucun effet tératogène n'a été observé jusqu'à une dose de 80 mg/kg/jour (4 fois la MRHD en mg/m²/jour).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Granules à base de saccharose
Poloxamère 188
Poloxamère 188 micronisé
Hypromellose

Enveloppe de la gélule :

Carmin d'indigo (E132) (contient du sodium)
Jaune de quinoléine (E104) (contient du sodium)
Dioxyde de titane (E171)
Eau
Gélatine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium/aluminium avec 4, 15, 28 et 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE299914

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 juillet 2007
Date de dernier renouvellement : 17 avril 2020

10. DATE DE MISE A JOUR /D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 11/2025
Date d'approbation du texte : 11/2025