

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ITRACONAZOL AB 100 mg, gélules

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'itraconazole.

Une gélule Itraconazol AB 100 mg contient 100 mg d'itraconazole.

Excipient(s) à effet notable :

Chaque gélule contient entre 212,24 mg et 242,75 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Gélules de gélatine vertes opaques contenant des microgranules sphériques jaune beige.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Itraconazol AB 100 mg 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*) : traitement des patients immunocompromis, atteints de cryptococcose et de tous les patients atteints de cryptococcose du système nerveux central, uniquement lorsque le traitement de première intention est considéré inapproprié ou s'est révélé inefficace
- Traitement de l'histoplasmosse, sporotrichose (notamment sporotrichose extracutanée et lymphocutanée/cutanée), paracoccidioïdomycose, blastomycose et talaromycose (anciennement 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.
- Il convient de tenir compte des directives officielles relatives à l'usage approprié des agents antifongiques.

#### 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 AB 100 mg 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*

<b>Site de l'infection</b>	<b>Sem. 1</b>	Sem. 2	Sem. 3	Sem. 4	<b>Sem. 5</b>	Sem. 6	Sem. 7	Sem. 8	<b>Sem. 9</b>
Ongles des orteils avec ou sans atteinte des ongles des doigts	<b>Cycle 1</b>	Semaine sans ITRACONAZOL AB 100 mg			<b>Cycle 2</b>	Semaine sans ITRACONAZOL AB 100 mg			<b>Cycle 3</b>
Seulement les ongles des doigts	<b>Cycle 1</b>	Semaine sans ITRACONAZOL AB 100 mg			<b>Cycle 2</b>				

L'élimination d'Itraconazol AB 100 mg 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 l'arrêt du traitement des infections de l'ongle.

*Mycoses systémiques*

<b>Indication</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée moyenne du traitement</b>	<b>Remarques</b>
Aspergillose	200 mg, 1 x par jour	2 – 5 mois	Augmenter la dose jusqu'à 200 mg, 2 x par jour en cas d'infection invasive ou étendue.
Candidose	100 à 200 mg, 1 x par jour	3 semaines – 7 mois	Augmenter la dose jusqu'à 200 mg, 2 x par jour en cas d'infection invasive ou étendue.
Cryptococcose (sauf méningite à cryptocoques)	200 mg, 1 x par jour	2 mois – 1 an	
Méningite à cryptocoques	200 mg, 2 x par jour	2 mois – 1 an	
Histoplasmosse	200 mg, 1 à 2 x par jour	8 mois	
Sporotrichose lymphocutanée	100 mg ou 200 mg, 1 x	3 – 6 mois	

et cutanée	par jour (lésions localisées), ou 200 mg, 2 x par jour (lésions étendues)		
Sporotrichose extracutanée	200 mg 2 x par jour	12 mois	
Paracoccidioïdomycose	100 mg, 1 x par jour	6 mois	
Chromomycose	100 à 200 mg, 1 x par jour	6 mois	
Blastomycose	100 mg, 1 x par jour 200 mg, 2 x par jour	6 mois	
Infections par Talaromyces (anciennement Penicillium) marneffeï	200 mg, 2 x par jour		
Traitement d'entretien chez les patients atteints du sida	200 mg, 1 x par jour		<p>Une absorption diminuée en cas de sida et chez les patients neutropéniques peut entraîner une baisse des taux d'itraconazole et une diminution de l'activité. En pareils cas, une surveillance des taux sanguins est nécessaire.</p> <p>Au besoin, la dose peut être augmentée jusqu'à 200 mg, 2 x par jour.</p>
Prophylaxie en cas de neutropénie	200 mg, 1 par jour		

#### Population pédiatrique

Les données cliniques sur l'utilisation d'Itraconazol AB gélules chez les enfants sont limitées. C'est pourquoi l'utilisation d'itraconazole à ce groupe de patients n'est pas recommandée, à moins qu'il ne soit déterminé que le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques éventuels (voir rubrique 4.4).

#### Les personnes âgées

Les données cliniques sur l'utilisation d'Itraconazol gélules chez les patients âgés sont limitées. Il est conseillé de n'utiliser Itraconazol AB gélules chez ces patients que si l'on détermine que l'avantage possible l'emporte sur les risques potentiels. En général, il est recommandé d'être particulièrement attentif au choix de la dose chez un patient âgé, en tenant compte de la fréquence accrue d'une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux (voir rubrique 4.4).

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation d'itraconazole par voie orale chez les patients souffrant d'une 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

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation d'itraconazole par voie orale chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. L'exposition à l'itraconazole peut être diminuée chez certains patients souffrant d'atteinte de la fonction rénale. Pour ce groupe de patients, le médicament doit donc être administré

avec les précautions nécessaires et il peut être envisagé d'ajuster la dose ou de passer à un autre médicament antifongique sur la base d'une évaluation de l'efficacité clinique.

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

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

#### Mode d'administration

Itraconazol AB 100 mg, gélules doit être pris par voie orale directement après un repas complet. Les gélules doivent être avalées en entier.

Chez les patients présentant une diminution de l'acidité gastrique, soit en raison d'une maladie (par ex. les patients atteints d'achlorhydrie), soit en raison d'une médication concomitante (par ex. les patients prenant des médicaments qui réduisent le degré d'acidité gastrique), on recommande la prise d'Itraconazol AB gélules avec une boisson acide (pH inférieur à 3.0) (telle que du cola non diététique) (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Itraconazol AB gélules 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 AB gélules ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (à l'exception de situations où la vie de la patiente est en danger) (voir rubrique 4.6). Les femmes en âge de procréer qui utilisent Itraconazol AB doivent prendre des mesures contraceptives adéquates. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la période de menstruation qui suit l'arrêt du traitement par Itraconazol AB.
- La co-administration d'Itraconazol AB gélules avec un certain nombre de substrats du CYP3A4, tels que les exemples énumérés ci-dessous, est contre-indiquée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Ces substrats comprennent notamment :

<b>Analgésiques; Anesthésiques</b>		
Alcaloïdes de l'ergot (par exemple dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylelrgométrine)		
<b>Antibactériens à usage systémique ; antimycobactériens ; antimycotiques à usage systémique</b>		
Isavuconazole		
<b>Anthelminthiques : antiprotozoaires</b>		
Halofantrine		
<b>Antihistaminiques à usage systémique</b>		
Astémizole	Mizolastine	Terfénadine
<b>Agents antinéoplasiques</b>		
Irinotécan	Vénétoclax (chez les patients atteints de leucémie lymphocytaire chronique pendant l'instauration et la phase d'ajustement de la dose du vénétoclax)	
<b>Agents antithrombotiques</b>		

Dabigatran	Ticagrélor	
<b>Antiviraux systémiques</b>		
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (avec ou sans dasabuvir)		
<b>Système cardiovasculaire (Agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; antihypertenseurs ; agents bêta-bloquants ; inhibiteurs des canaux calciques ; thérapie cardiaque ; diurétiques)</b>		
Aliskiren	Dronédarone	Nisoldipine
Bépridil	Éplérénone	Quinidine
Disopyramide	Ivabradine	Ranolazine
Dofétilide	Lercanidipine	Sildénafil (hypertension pulmonaire)
<b>Médicaments gastrointestinaux, y compris anti-diarrhéiques, les agents anti-inflammatoires/anti-infectieux intestinaux; antiémétiques et anti-nauséux ; médicaments pour traiter la constipation ; médicaments pour traiter les troubles gastro-intestinaux fonctionnels</b>		
Cisapride	Dompéridone	Naloxéol
<b>Immunosuppresseurs</b>		
Voclosporine		
<b>Agents modifiant les lipides</b>		
Lovastatine	Lomitapide	Simvastatine
<b>Psychoanaleptiques : psycholeptiques (tels que les antipsychotiques, les anxiolytiques, et les hypnotiques)</b>		
Lurasidone	Pimozide	Sertindole
Midazolam (oral)	Quétiapine	Triazolam
<b>Médicaments urologiques</b>		
Avanafil	Darifénacine	Solifénacine (chez les patients atteints un insuffisance rénale sévère ou un insuffisance hépatique modérée ou sévère)
Dapoxétine	Fésotérodine (chez les patients atteints un insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère)	Vardénafil (chez les patients de plus de 75 ans)
<b>Médicaments divers et autres substances</b>		
Colchicine (chez les patients atteints un insuffisance rénale ou hépatique)	Élignostat (chez les patients qui sont les métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6; les métaboliseurs intermédiaires (MI) du CYP2D6 ou les métaboliseurs rapides (MR) prenant un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6)	

Lomitapide

La co-administration d'un certain nombre de substrats du CYP3A4 est contre-indiquée avec Itraconazol AB gélules. Des concentrations plasmatiques augmentées de ces médicaments, causées par l'administration

concomitante d'itraconazole, peuvent en renforcer ou en prolonger tant les effets thérapeutiques que les effets indésirables, de telle sorte qu'une situation potentiellement grave peut se produire. Les concentrations plasmatiques augmentées de certains médicaments peuvent par exemple entraîner un allongement de l'intervalle QT et des tachyarythmies ventriculaires, y compris l'apparition de torsades de pointes, une arythmie potentiellement fatale (des exemples spécifiques sont énumérés à la rubrique 4.5).

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

##### Hypersensibilité croisée

On ne dispose que d'informations limitées la sensibilité croisée entre l'itraconazole et d'autres antimycosiques ayant une structure azolée. Itraconazol AB 100 mg 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 de l'Itraconazol AB 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 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 d'itraconazole.

Itraconazol AB 100 mg 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, le schéma posologique (par ex. la dose journalière totale) et les facteurs de risque individuels pour l'insuffisance cardiaque congestive. Ces facteurs de risque comprennent des maladies cardiaques telles que des affections ischémiques ou valvulaires, des pneumopathies significatives telles que la maladie pulmonaire obstructive chronique, ainsi que l'insuffisance rénale et d'autres troubles oedémateux. 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 AB 100 mg, 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 inhiber le métabolisme de ces inhibiteurs calciques. La prudence est donc de mise lors de l'administration simultanée d'itraconazole et de bloqueurs de canaux calciques à cause du risque accru d'insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.5).

##### Effets hépatiques

Des cas très rare d'hépatotoxicité grave, y compris certains cas fatals d'insuffisance hépatique aiguë, se sont produits en cas de prise d'Itraconazol AB 100 mg. 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 AB 100 mg. 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.

##### Déficiences hépatiques

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation d'itraconazole par voie orale chez les patients souffrant d'une déficience hépatique. La prudence est de rigueur lorsque ce médicament est administré dans cette

population de patients. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients atteints d'une déficience hépatique lors de la prise d'itraconazole. Lorsqu'on décide d'instaurer un traitement par d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, il est recommandé de tenir compte de la demi-vie d'élimination prolongée de l'itraconazole observée dans l'essai clinique à dose orale unique avec des gélules d'itraconazole chez des patients cirrhotiques (voir rubrique 5.2). Chez les patients qui présentent une élévation ou une anomalie des enzymes hépatiques ou une maladie hépatique active, ou chez qui d'autres médicaments ont déjà entraîné une toxicité hépatique, le traitement par Itraconazol AB est fortement déconseillé sauf dans le cas d'une situation grave ou menaçant la vie, où l'avantage escompté l'emporte sur le risque. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique chez les patients utilisant de l'itraconazole et présentant des anomalies préexistantes de la fonction hépatique ou qui ont connu une toxicité hépatique avec d'autres médicaments.

#### Diminution de degré d'acidité gastrique

L'absorption de l'itraconazole provenant d'Itraconazol AB 100 mg diminue en cas de faible degré d'acidité gastrique. Chez les patients présentant une diminution du degré d'acidité gastrique, soit en raison d'une maladie (par ex. les patients atteints d'achlorhydrie), soit en raison d'une médication concomitante (par ex. les patients prenant des médicaments qui réduisent le degré d'acidité gastrique), on recommande la prise d'Itraconazol AB gélules avec une boisson (telle que du cola non diététique). L'activité antimycosique doit être surveillée et la dose d'itraconazole doit être augmentée si c'est jugé nécessaire (voir rubriques 4.5 et 5.2).

#### Patients pédiatriques

Les données cliniques concernant l'usage d'Itraconazol AB 100 mg chez la population pédiatrique sont limitées. L'utilisation d'Itraconazol AB 100 mg chez la population pédiatrique n'est pas recommandée, à moins qu'il ne soit déterminé que le bénéfice escompté l'emporte sur les risques potentiels.

#### Sujets âgés

Les données cliniques sur l'utilisation d'Itraconazol AB gélules chez les patients âgés sont limitées. Il est conseillé de n'utiliser Itraconazol AB gélules chez ces patients que si l'on détermine que l'avantage possible l'emporte sur les risques potentiels. En général, il est recommandé d'être particulièrement attentif au choix de la dose chez un patient âgé, afin de tenir compte de la fréquence accrue d'une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou de la prise d'un autre traitement médicamenteux (voir rubrique 4.4).

#### Insuffisance rénale

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

#### Perte auditive

Une perte auditive passagère ou permanente a été rapportée chez des patients traités par l'itraconazole. Plusieurs de ces notifications contiennent 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 des gélules d'Itraconazol AB 100 mg peut être diminuée.

#### Patients atteints de mycoses systémiques mettant leur vie en danger immédiat

En raison de leurs propriétés pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2), les gélules Itraconazol AB 100 mg ne sont pas indiquées 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.

#### Mucoviscidose

En raison d'une grande variabilité entre les patients, les concentrations d'itraconazole n'ont pas toujours atteint le seuil thérapeutique chez les sujets atteints de mucoviscidose. Par conséquent, lorsqu'un patient atteint de mucoviscidose ne répond pas à Itraconazol AB gélules, il convient d'envisager de passer à un autre traitement antifongique.

#### Neuropathie

En cas d'apparition d'une neuropathie imputable à Itraconazol AB 100 mg, le traitement doit être arrêté.

#### Troubles du métabolisme des glucides

Ce médicament contient du saccharose: les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou insuffisance 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.

#### Interchangeabilité

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

#### Interactions potentielles

La co-administration de médicaments spécifiques avec l'itraconazole peut entraîner des changements dans l'efficacité ou l'innocuité de l'itraconazole et/ou du médicament co-administré. Par exemple, l'utilisation de l'itraconazole avec des agents inducteurs du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques d'itraconazole sous-thérapeutiques et donc à l'échec du traitement. En outre, l'utilisation de l'itraconazole avec certains substrats du CYP3A4 peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de ces médicaments et 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.

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

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

#### Itraconazol AB gélules contient du saccharose

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.

### **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. La liste des exemples de médicaments associés dans les tableaux ci-dessous n'est pas exhaustive et donc, les informations sur le produit de chaque médicament qui est administré de manière concomitante avec l'itraconazole doivent être consultées afin d'obtenir des informations relatives au métabolisme, aux interactions, aux risques potentiels et aux mesures spécifiques à prendre concernant la co-administration.

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

- « Contre-indiqué » : le médicament ne doit en aucun cas être co-administré avec l'itraconazole, et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement par itraconazole.
- « Non recommandé » : l'utilisation du médicament doit être évitée pendant le traitement par itraconazole et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement par itraconazole, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiellement accrus d'effets secondaires. Si la co-administration ne peut être évitée, une surveillance clinique des signes ou symptômes d'effets accrus ou prolongés ou des effets indésirables du médicament administré en concomitance est recommandée, et sa posologie doit être réduite ou interrompue si nécessaire. Le cas échéant, il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques du médicament co-administré.
- « À utiliser avec prudence » : une surveillance attentive est recommandée lorsque le médicament est co-administré avec l'itraconazole. Lors de la co-administration, il est recommandé de surveiller étroitement les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'effets accrus ou prolongés ou d'effets indésirables du médicament en interaction, et sa posologie doit être réduite si nécessaire. Le cas échéant, il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques du médicament co-administré.

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

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

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

<b>Médicaments (par voie orale [PO] et à dose unique, sauf indication contraire) dans la classe</b>	<b>Effet prévu/potentiel sur les taux d'itraconazole</b> (↑ = augmentation ; ↔ = pas de modification ; ↓ = diminution)	<b>Commentaire clinique</b> (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les rubriques 4.3 et 4.4)
<b>Antibactériens à usage systémique ; antimycobactériens</b>		
Isoniazide	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'isoniazide est susceptible de diminuer les concentrations d'itraconazole	Non recommandé
Rifampicine PO 600 mg une fois par jour (1x/j)	Itraconazole ASC ↓	Non recommandé
Rifabutine PO 300 mg 1x/j	Itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 71 %, ASC ↓ 74 %	Non recommandé
Ciprofloxacine PO 500 mg 2x/j	Itraconazole C <sub>max</sub> ↑ 53 %, ASC ↑ 82 %	À utiliser avec prudence
Érythromycine 1 g	Itraconazole C <sub>max</sub> ↑ 44 %, ASC ↑ 36 %	À utiliser avec prudence
Clarithromycine PO 500 mg 2x/j	Itraconazole C <sub>max</sub> ↑ 90 %, ASC ↑ 92 %	À utiliser avec prudence
<b>Antiépileptiques</b>		
Carbamazépine, phénobarbital	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, ces médicaments sont susceptibles de diminuer les concentrations d'itraconazole.	Non recommandé
Phénytoïne PO 300 mg 1x/j	Itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 83 %, ASC ↓ 93 % Hydroxy-itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 84 %, ASC ↓ 95 %	Non recommandé
<b>Agents antinéoplasiques</b>		
Idélalisib	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'idélalisib est susceptible d'augmenter les concentrations d'itraconazole.	À utiliser avec prudence
<b>Antiviraux à usage systémique</b>		
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (avec ou sans dasabuvir)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, ces médicaments devraient augmenter les concentrations d'itraconazole.	Contre-indiqué
Éfavirenz 600 mg	Itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 37 %, ASC ↓ 39 % ; Hydroxy-itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 35 %, ASC ↓ 37 %	Non recommandé
Névirapine PO 200 mg 1x/j	Itraconazole C <sub>max</sub> ↓ 38 %, ASC ↓ 62 %	Non recommandé

<b>Médicaments (par voie orale [PO] et à dose unique, sauf indication contraire) dans la classe</b>	<b>Effet prévu/potentiel sur les taux d'itraconazole</b> (↑ = augmentation ; ↔ = pas de modification ; ↓ = diminution)	<b>Commentaire clinique</b> (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Cobicistat, darunavir (boosté), elvitégravir (boosté par ritonavir), fosamprenavir (boosté par ritonavir), ritonavir, saquinavir (boosté par ritonavir)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, ces médicaments devraient augmenter les concentrations d'itraconazole.	À utiliser avec prudence
Indinavir PO 800 mg 3x/j	Concentration d'itraconazole ↑	À utiliser avec prudence
<b>Inhibiteurs des canaux calciques</b>		
Diltiazem	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, le diltiazem est susceptible d'augmenter la concentration d'itraconazole.	À utiliser avec prudence
<b>Médicaments utilisés dans les troubles des sécrétions acides</b>		
Antiacides (aluminium, calcium, magnésium ou bicarbonate de sodium), Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> (par ex. cimétidine, ranitidine), Inhibiteurs de la pompe à protons (par ex. lansoprazole, oméprazole, rabéprazole)	Itraconazole C <sub>max</sub> ↓, ASC ↓	À utiliser avec prudence
<b>Système respiratoire : autres produits du système respiratoire</b>		
Lumacaftor/ivacaftor PO 200/250 mg 2x/j	Concentration d'itraconazole ↓	Non recommandé
<b>Divers</b>		
Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, le millepertuis est susceptible de diminuer la concentration d'itraconazole.	Non recommandé

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

<b>Médicaments (PO et à dose unique, sauf indication contraire) dans la classe</b>	<b>Effet prévu/potentiel sur les taux de médicament</b> (↑ = augmentation ; ↔ = pas de modification ; ↓ = diminution)	<b>Commentaire clinique</b> (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les rubriques 4.3 et 4.4)
<b>Analgésiques ; anesthésiques</b>		
Alcaloïdes de l'ergot (par ex, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergométrine)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué

Élétriptan, 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.	À utiliser avec prudence
Oxycodone PO 10 mg,	Oxycodone PO : C <sub>max</sub> ↑ 45 %, ASC ↑ 2,4 fois	À utiliser avec prudence
Oxycodone IV 0,1 mg/kg	Oxycodone IV : ASC ↑ 51 %	À utiliser avec prudence
<b>Antibactériens à usage systémique ; antimycobactériens ; antimycotiques à usage systémique</b>		
Isavuconazole	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'isavuconazole.	Contre-indiqué
Bédaquiline	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de bédaquiline.	Non recommandé
Rifabutine PO 300 mg 1x/j	Concentration de rifabutine ↑ (ampleur de l'augmentation inconnue)	Non recommandé
Clarithromycine PO 500 mg 2x/j	Concentration de clarithromycine ↑	À utiliser avec prudence
Délamanide	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de délamanide.	À utiliser avec prudence
<b>Antiépileptiques</b>		
Carbamazépine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de carbamazépine.	Non recommandé
<b>Agents anti-inflammatoires et antirhumatismaux</b>		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C <sub>max</sub> ↓ 64%, ASC ↓ 37 %	À utiliser avec prudence
<b>Anthelminthiques ; Antiprotozoaires</b>		
Halofantrine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de l'halofantrine.	Contre-indiqué
Artéméter/luméfantrine, praziquantel	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
Quinine 300 mg	Quinine C <sub>max</sub> ↔, ASC ↑ 96 %	À utiliser avec prudence
<b>Antihistaminiques à usage systémique</b>		

Astémizole, mizolastine, terfénadine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Ébastine 20 mg	Ébastine $C_{max}$ ↑ 2,5 fois, ASC ↑ 6,2 fois Carébastine $C_{max}$ ↔, ASC ↑ 3,1 fois	Non recommandé
Bilastine, rupatadine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
<b>Agents antinéoplasiques</b>		
Irinotécan	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de l'irinotécan et de son métabolite actif.	Contre-indiqué
Vénétoclax	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du vénétoclax	Contre-indiqué chez les patients atteints d'une leucémie lymphocytaire chronique pendant l'instauration et la phase d'ajustement de la dose du vénétoclax. Dans les autres cas, non recommandé sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques. Voir les informations de prescription du vénétoclax.
Axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, céritinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, docétaxel, évérolimus, glasdégib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, régorafénib, sunitinib, temsirolimus, trabectédine, trastuzumab emtansine, vinca-alcaloïdes (par ex. vinflunine, vinorelbine)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments, à l'exception du cabazitaxel et du régorafénib. Aucune modification statistiquement significative de l'exposition au cabazitaxel n'a été observée, mais une variabilité élevée des résultats a été observée. L'ASC du régorafénib devrait diminuer (par estimation de la fraction active)	Non recommandé
Cobimétinib 10 mg,	Cobimétinib $C_{max}$ ↑ 3,2 fois, ASC ↑ 6,7 fois	Non recommandé
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 (oral)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
Busulfan 1 mg/kg toutes les 6 h	Busulfan C <sub>max</sub> ↑, ASC ↑	À utiliser avec prudence
Géfitinib 250 mg	Géfitinib 250 mg C <sub>max</sub> ↑, ASC ↑ 78 %	À utiliser avec prudence
Pemigatinib	Pemigatinib C <sub>max</sub> ↑ 17%, ASC ↑ 91%	À utiliser avec prudence
<b>Agents antithrombotiques</b>		
Dabigatran, ticagrélor	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Apixaban, 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 (par ex. warfarine)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
<b>Antiviraux à usage systémique</b>		
Ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir (avec ou sans dasabuvir)	L'itraconazole peut augmenter les concentrations de paritaprèvir.	Contre-indiqué
Elbasvir/grazoprèvir, ténofovir alafénamide fumarate (TAF), ténofovir disoproxil fumarate (TDF)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Cobicistat, elvitégravir (boosté par ritonavir), glécaprèvir/pibrentasvir, maraviroc, ritonavir, saquinavir	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
Indinavir PO 800 mg 3x/j	Indinavir C <sub>max</sub> ↔, ASC ↑	À utiliser avec prudence
<b>Système cardiovasculaire (agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; antihypertenseurs : bêtabloquants ; inhibiteurs des canaux calciques ; traitements cardiaques ; diurétiques)</b>		
Bépridil, disopyramide, dofétilide, dronédarone, éplérénone, 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 <sub>max</sub> ↑ 5,8 fois, ASC ↑ 6,5 fois	Contre-indiqué

Quinidine 100 mg	Quinidine C <sub>max</sub> ↑ 59 %, ASC ↑ 2,4 fois	Contre-indiqué
Féلودipine 5 mg	Féلودipine C <sub>max</sub> ↑ 7,8 fois, ASC ↑ 6,3 fois	Non recommandé
Riociguat, tadalafil (hypertension pulmonaire)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Bosentan, diltiazem, guanfacine, autres dihydropyridines (par ex. amlodipine, isradipine, nifédipine, nimodipine), vérapamil	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
Digoxine 0,5 mg	Digoxine C <sub>max</sub> ↑ 34 %, ASC ↑ 68 %	À utiliser avec prudence
Nadolol 30 mg	Nadolol C <sub>max</sub> ↑ 4,7 fois, ASC ↑ 2,2 fois	À utiliser avec prudence
<b>Corticostéroïdes à usage systémique ; médicaments pour les maladies respiratoires obstructives</b>		
Ciclésotide, 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 ciclésotide.	Non recommandé
Budésotide par inhalation (INH) 1 mg une seule dose (SD)	Budésotide INH C <sub>max</sub> ↑ 65 %, ASC ↑ 4,2 fois ; Budésotide (autres formulations) concentration ↑	À utiliser avec prudence
Dexaméthasone IV 5 mg Dexaméthasone PO 4,5 mg	Dexaméthasone IV : C <sub>max</sub> ↔, ASC ↑ 3,3 fois Dexaméthasone PO : C <sub>max</sub> ↑ 69 %, ASC ↑ 3,7 fois	À utiliser avec prudence
Fluticasone INH 1 mg 2x/j,	Fluticasone INH concentration ↑	À utiliser avec prudence
Méthylprednisolone 16 mg	Méthylprednisolone PO C <sub>max</sub> ↑ 92 %, ASC ↑ 3,9 fois Méthylprednisolone IV ASC ↑ 2,6 fois	À utiliser avec prudence
Fluticasone nasal	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du fluticasone administré par voie nasale.	À utiliser avec prudence
<b>Médicaments utilisés dans le traitement du diabète</b>		
Répaglinide 0,25 mg	Répaglinide C <sub>max</sub> ↑ 47 %, ASC ↑ 41 %	À utiliser avec prudence
Saxagliptine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de la saxagliptine.	À utiliser avec prudence
<b>Médicaments gastrointestinaux, y compris antidiarrhéiques, les agents anti-inflammatoires/anti-infectieux intestinaux; antiémétiques et anti-nauséux ; médicaments pour traiter la constipation ; médicaments pour traiter les troubles gastro-intestinaux fonctionnels</b>		

Cisapride, naloxéol	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Dompéridone 20 mg	Dompéridone $C_{max}$ ↑ 2,7 fois, ASC ↑ 3,2 fois	Contre-indiqué
Aprépitant, lopéramide, nétupitant	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
<b>Immunosuppresseurs</b>		
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 ces médicaments.	À utiliser avec prudence
Tacrolimus IV 0,03 mg/kg 1x/j	Tacrolimus IV concentration ↑	À utiliser avec prudence
<b>Agents modifiant les lipides</b>		
Lomitapide	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de lomitapide.	Contre-indiqué
Lovastatine 40 mg,	Lovastatine $C_{max}$ ↑ 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
<b>Médicaments psychoanaleptiques ; Psycholeptiques (par ex. antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques)</b>		
Lurasidone, pimozide, quétiapine, sertindole	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Midazolam (oral) 7,5 mg	Midazolam (oral) $C_{max}$ ↑ 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	À utiliser avec prudence
Aripiprazole 3 mg	Aripiprazole $C_{max}$ ↑ 19 %, ASC ↑ 48%	À utiliser avec prudence

Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam $C_{max}$ ↔, ASC ↑ 2,6 fois	À utiliser avec prudence
Buspirone 10 mg	Buspirone $C_{max}$ ↑ 13,4 fois, ASC ↑ 19,2 fois	À utiliser avec prudence
Midazolam (IV) 7,5 mg	Midazolam (IV) 7,5 mg : concentration ↑ ; Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de midazolam après une administration au niveau de la muqueuse buccale.	À utiliser avec prudence
Risperidone 2-8 mg/jour	Concentrations de rispéridone et du métabolite actif ↑	À utiliser avec prudence
Zopiclone 7,5 mg	Zopiclone $C_{max}$ ↑ 30 %, ASC ↑ 70 %	À utiliser avec prudence
Cariprazine, galantamine, halopéridol, réboxétine, venlafaxine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
<b>Système respiratoire : autres produits du système respiratoire</b>		
Lumacaftor/ivacaftor PO 200/250 mg 2x/j	Ivacaftor $C_{max}$ ↑ 3,6 fois, ASC ↑ 4,3 fois Lumacaftor $C_{max}$ ↔, ASC ↔	Non recommandé
Ivacaftor	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'ivacaftor.	À utiliser avec prudence
<b>Hormones sexuelles et modulateurs du système génital ; autres médicaments gynécologiques</b>		
Cabergoline, diénoGEST, ulipristal	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
<b>Médicaments du système urologique</b>		
Avanafil, dapoxétine, darifénacine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Fésotérodine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations des métabolites actifs, 5-hydroxyméthyl toltérodine.	Insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère : contre-indiqué. Insuffisance rénale ou hépatique légère : l'utilisation concomitante doit être évitée. Fonction rénale ou hépatique normale : à utiliser avec prudence, avec une dose maximale de fésotérodine de 4 mg.

Solifénacine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de solifénacine.	Insuffisance rénale sévère : contre-indiqué. Insuffisance hépatique modérée à sévère : contre-indiqué. À utiliser avec prudence chez tous les autres patients avec une dose maximale de solifénacine de 5 mg.
Vardénafil	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de vardénafil.	Contre-indiqué chez les patients de plus de 75 ans ; sinon, non recommandé.
Alfuzosine, silodosine, tadalafil (troubles de l'érection et hyperplasie bénigne de la prostate), tamsulosine, toltérodine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Dutastéride, imidafénacine, sildénafil (troubles de l'érection)	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	À utiliser avec prudence
Oxybutynine 5 mg	Oxybutynine $C_{max}$ ↑ 2 fois, ASC ↑ 2 fois N-déséthoxybutynine $C_{max}$ ↔, ASC ↔  Après administration transdermique: Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'oxybutynine après administration transdermique.	À utiliser avec prudence
<b>Divers médicaments et autres substances</b>		
Colchicine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de colchicine	Contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Non recommandé chez les autres patients.
Éliglustat	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole devrait augmenter les concentrations d'éliglustat.	Contre-indiqué chez les métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6. Contre-indiqué chez les métaboliseurs intermédiaires (MI) du CYP2D6 ou les métaboliseurs rapides (MR) prenant un inhibiteur du CYP2D6 puissant ou modéré. À utiliser avec prudence chez les MI et les MR du CYP2D6. Chez les MR du CYP2D6 atteints d'insuffisance hépatique légère, une dose d'éliglustat de 84 mg/jour doit

		être envisagée.
Cinacalcet	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de cinacalcet.	À utiliser avec prudence

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Itraconazol AB 100 mg 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 AB 100 mg 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 uro-génital, cardiovasculaires, et ophtalmologiques, tout comme des défauts chromosomiques et autres anomalies multiples. Un lien de cause à effet avec la prise de Itraconazol AB 100 mg n'a pas pu être établi.

Les données épidémiologiques sur l'exposition à Itraconazol AB 100 mg 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.

##### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer recevant Itraconazol AB 100 mg doivent prendre des mesures contraceptives. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la menstruation qui suit la fin du traitement par Itraconazol AB 100 mg.

##### Allaitement

L'itraconazole n'est excrété qu'en très petites quantités dans le lait maternel. Chez les femmes qui allaitent, les avantages potentiels d'Itraconazol AB 100 mg doivent donc être mis en balance avec les risques éventuels. En cas de doute, la patiente s'abstiendra d'allaiter.

##### Fertilité

L'effet du médicament sur la fertilité masculine et féminine n'a pas été évalué lors d'études cliniques. Les résultats des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

#### 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 d'effets indésirables tels qu'une sensation vertigineuse, des troubles de la vision et une perte auditive (voir rubrique 4.8), qui peuvent se produire dans certains cas.

#### 4.8 Effets indésirables

##### *Résumé du profil de sécurité*

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec Itraconazol AB, identifiés à partir des études cliniques et/ou des rapports spontanés, ont été les céphalées, les douleurs abdominales et la nausée. Les effets indésirables les plus graves ont été les réactions allergiques graves, les cas d'insuffisance cardiaque/insuffisance cardiaque congestive/oedème pulmonaire, la pancréatite, l'hépatotoxicité grave (y compris certains cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale) et les réactions cutanées graves. Consultez le

paragraphe *Tableau des effets indésirables* pour les fréquences et d'autres effets indésirables observés. Consultez la rubrique 4.4 pour des informations supplémentaires sur d'autres effets indésirables graves.

*Tableau des effets indésirables*

Les effets indésirables inclus dans le tableau ci-dessous ont été dérivés à partir des études cliniques menés avec Itraconazol AB gélules chez 8 499 patients pour le traitement de dermatomycoses ou d'onychomycoses, et à partir de rapports spontanés.

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

<b>Fréquence</b>					
<b>Système/ classe d'organes</b>	<b>Fréquent (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Peu fréquent (<math>\geq 1/1.000</math> à <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10.000</math> à <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>	
<b>Infections et infestations</b>		Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite			
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			Leucopénie		
<b>Affections de système immunitaire</b>		Hypersensibilité*	Maladie sérique, oedème angioneurotique, réaction anaphylactique		
<b>Affections endocriniennes</b>				Pseudohyperaldostérionisme	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			Hypertriglycéridémie		
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalée		Tremblement, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie		
<b>Affections oculaires</b>			Troubles de la vision (y compris diplopie et vision trouble)		
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Perte auditive temporaire ou permanente*, acouphènes		

<b>Affections cardiaques</b>			Insuffisance cardiaque congestive*	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Dyspnée	
<b>Affections gastrointestinales</b>	Douleurs abdominales, nausées	Vomissement, diarrhée, constipation, dyspepsie, flatulence	Pancréatite	
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Fonction hépatique anormale	Hépatotoxicité sévère (y compris certains cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale) *, hyperbilirubinémie	
<b>Affections de la peau et de tissus sous-cutanés</b>		Urticaire, rash, prurit	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose Exanthématique aiguë généralisée, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, vascularite leucocytoclasique, alopecie, photosensibilité	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Pollakiurie	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		Troubles menstruel	Dysérection	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			OEdème	
<b>Investigations</b>			Créatine phosphokinase sanguine augmentée	

\*Voir rubrique 4.4

### *Description de quelques effets indésirables spécifiques*

La liste suivante inclut les effets indésirables supplémentaires associés à l'itraconazole rapportés dans les études cliniques d'Itraconazol AB solution buvable et/ou Itraconazol AB, à l'exclusion d'« Inflammation au site d'injection », qui est spécifique à la voie d'administration par injection.

**Affections hématologiques et du système lymphatique :** granulocytopénie, thrombocytopénie

**Affections du système immunitaire :** réaction anaphylactoïde

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

**Affections psychiatriques :** état confusionnel

**Affections du système nerveux :** neuropathie périphérique\*, sensation vertigineuse, somnolence

**Affections cardiaques :** insuffisance cardiaque, insuffisance ventriculaire gauche, tachycardie

**Affections vasculaires :** hypertension, hypotension

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** oedème pulmonaire, dysphonie, toux

**Affections gastro-intestinales :** trouble gastro-intestinal

**Affections hépatobiliaires :** insuffisance hépatique\*, hépatite, ictère

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

**Affections musculo-squelettiques et systémique :** myalgie, arthralgie

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

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** oedème généralisé, oedème facial, douleur thoracique, pyrexie, douleur, fatigue, frissons

**Investigations :** alanine-aminotransférase augmentée, aspartate-aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, lactate déshydrogénase sanguine augmentée, urée sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées, analyse d'urine anormale

### *Population pédiatrique*

L'innocuité d'Itraconazol AB gélules 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 avec contrôle placebo, 9 études cliniques en ouvert, et 1 étude comportant une phase en schéma ouvert suivie d'une phase en double aveugle). Ces patients ont reçu au moins une dose d'Itraconazol AB gélules pour le traitement d'infections fongiques, et ont généré des données sur l'innocuité. Sur la base des données sur l'innocuité compilées à partir de ces études cliniques, il s'avère que les réactions indésirables rapportées fréquemment chez les patients pédiatriques ont été les céphalées (3,0%), les vomissements (3,0%), les douleurs abdominales (2,4%), la diarrhée (2,4%), la fonction hépatique anormale (1,2%), l'hypotension (1,2%), les nausées (1,2%), et l'urticaire (1,2%). En général, la nature des effets indésirables chez les patients pédiatriques est similaire à celle observée chez les sujets adultes, mais l'incidence est plus élevée chez les patients pédiatriques.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

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

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Surdosage

### Symptômes et signes

En règle générale, les effets indésirables signalés en cas de surdosage ont été cohérents avec ceux mentionnés lors de l'utilisation normale de l'itraconazole (voir rubrique 4.8).

### Traitement

Lors d'un surdosage accidentel, des mesures de soutien sont indispensables. 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 quelles sont les dernières recommandations pour la prise en charge d'un surdosage.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antimycotique à usage systémique, dérivés triazolés et tétrazoles.

Code ATC: J02A C02

### Mécanisme d'action

L'antimycosique synthétique à large spectre Itraconazol AB 100 mg est un dérivé triazolé. Des études *in vitro* ont démontré que l'itraconazole 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.

### Relation PK/PD

La relation PK/PD pour l'itraconazole, et pour les triazoles en général, n'est pas clairement élucidée.

### Seuils de sensibilité

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 de généralement  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ , entre autres :

*Candida* spp. (parmi lesquels *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* et *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., parmi lesquels *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Talaromyces* (anciennement *Penicillium*) *marneffei*, *Sporothrix schenckii* et *Trichosporon* spp. Une activité *in vitro* de l'itraconazole a également été démontrée contre *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporium* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. et divers autres champignons et levures.

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.)

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

Les seuils de sensibilité pour l'itraconazole ont été établis par le Comité européen pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) pour les agents antifongiques, version 10.0, valable à partir du 04-02-2020.

*Candida albicans* S  $\leq 0,06 \text{ mg/l}$ , R  $> 0,06 \text{ mg/l}$

*Candida dubliniensis* S  $\leq 0,06 \text{ mg/l}$ , R  $> 0,06 \text{ mg/l}$

*Candida lusitaniae* S  $\leq 0,125 \text{ mg/l}$ , R  $> 0,125 \text{ mg/l}$

*Candida tropicalis* S ≤ 0,125 mg/l, R > 0,125 mg/l  
*Candida parapsilosis* S ≤ 0,125 mg/l, R > 0,125 mg/l  
*Aspergillus flavus* 1,2 S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l  
*Aspergillus fumigatus* 1,2 S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l  
*Aspergillus nidulans* 1,2 S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l  
*Aspergillus terreus* 1,2 S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l

S = sensible, R = résistant

À l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment de preuves pour établir le seuil de sensibilité clinique de *Candida glabrata*<sup>3</sup>, *C. krusei*<sup>3</sup>, *C. guilliermondii*<sup>3</sup>, *Cryptococcus neoformans*, et des seuils de sensibilité non liés à l'espèce pour *Candida*.

À l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment de preuves pour établir le seuil de sensibilité clinique pour *Aspergillus niger*<sup>4,5</sup> et des seuils de sensibilité non liés à l'espèce pour *Aspergillus spp.*<sup>5</sup>

1 Une surveillance des concentrations minimales en azole est recommandée chez les patients traités pour une infection fongique.

2 La zone d'incertitude technique (ZIT) vaut 2. Signaler comme R avec la mention suivante : « Dans certaines situations cliniques (formes d'infections non invasives), l'itraconazole peut être utilisé dans la mesure où une exposition suffisante est assurée. »

3 Les valeurs de seuils épidémiologiques (ECOFF, *epidemiological cut-off*) pour ces espèces sont en général supérieures à celles pour *C. albicans*.

4 Les valeurs de seuils épidémiologiques (ECOFF) pour ces espèces sont en général 2 ordres de dilution plus élevés que pour *A. fumigatus*.

5 Les valeurs CMI (concentrations minimales inhibitrices) pour les isolats de *A. niger* et de *A. versicolor* sont en général supérieures à celles de *A. fumigatus*. On ne sait pas si cela se traduit par une moins bonne réponse clinique.

*C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* et *S. cerevisiae* présentent des CMI plus élevées. Les données cliniques sont insuffisantes pour indiquer si ces espèces sont ou non une bonne cible pour l'itraconazole. Les seuils de sensibilité interprétatifs pour l'itraconazole n'ont pas été établis pour des espèces de *Candida* et des champignons filamenteux à l'aide des méthodes du *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), M60 Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts*. 2e édition, 2020.

### Mécanisme(s) de résistance

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 responsable de la synthèse de 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 porteur, 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.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### **Propriétés pharmacocinétiques générales**

La concentration plasmatique maximale de l'itraconazole est atteinte 2 à 5 heures après la prise orale. En conséquence d'une pharmacocinétique non-linéaire, l'itraconazole s'accumule dans le plasma lors d'administrations multiples. Les concentrations à l'état d'équilibre (*steady-state*) sont généralement atteintes en 15 jours environ, avec des valeurs C<sub>max</sub> de 0,5 µg/ml, 1,1 µg/ml et 2,0 µg/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. La demi-vie terminale de l'itraconazole varie généralement de 16 à 28 heures après une dose unique et augmente jusqu'à 34 à 42 heures lors de doses répétées. Après la fin du traitement, le taux plasmatique d'itraconazole baisse en 7 à 14 jours à un niveau pratiquement indétectable, en fonction de la dose et de la durée du traitement. La clairance plasmatique totale moyenne de l'itraconazole après une administration intraveineuse est de 278 ml/min. La clairance de l'itraconazole

diminue à des doses plus élevées en raison du métabolisme hépatique saturable.

### 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 (gélule). La biodisponibilité orale absolue de l'itraconazole est d'environ 55%. La biodisponibilité orale est maximale lorsque les gélules sont prises immédiatement après un repas.

L'absorption des gélules d'itraconazole est réduite chez les sujets présentant une diminution de l'acidité gastrique, comme c'est le cas chez les personnes qui prennent des médicaments dits inhibiteurs de la sécrétion acide (par ex. antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, inhibiteurs de la pompe à protons) ou les personnes atteintes d'une achlorhydrie causée par certaines maladies (voir rubriques 4.4 et 4.5). Chez ces personnes, l'absorption de l'itraconazole à jeun est augmentée lorsque Itraconazol AB gélule est administré avec une boisson acide (au pH inférieur à 3,0) (telle que du cola non diététique). Lorsque Itraconazol AB gélules a été administré à des sujets à jeun avec une boisson à base de cola non diététique, à raison d'une dose unique de 200 mg après traitement préalable par la ranitidine, (un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>), l'absorption de l'itraconazole s'est avérée comparable à celle observée lors de la prise d'Itraconazol AB gélules seul (voir rubrique 4.5).

Lorsque la même dose de médicament est administrée, l'exposition à l'itraconazole est inférieure avec la formulation en gélules comparativement à la solution buvable (voir rubrique 4.4).

### Distribution

Dans le plasma, la majeure partie de l'itraconazole (99,8%) est liée aux protéines, 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 supérieure à la concentration correspondante dans le plasma, et la concentration dans les tissus kératinisés, en particulier la peau, a été jusqu'à 4 fois plus élevée. Les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sont beaucoup plus faibles que dans le plasma, mais l'efficacité du médicament a néanmoins été démontrée contre des infections présentes dans le liquide céphalorachidien.

### Biotransformation

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

### Élimination

L'itraconazole est excrété principalement sous forme de métabolites inactifs dans l'urine (35%) et dans les fèces (54%) dans un délai d'une semaine suivant une dose de solution buvable. L'excrétion rénale de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole représente moins de 1% d'une dose intraveineuse. Sur la base d'une dose orale radio-marquée, l'excrétion fécale de l'itraconazole varie entre 3 à 18% de la dose.

Étant donné que la redistribution de l'itraconazole à partir des tissus kératinisés est manifestement négligeable, son élimination à partir de ces tissus se fait dans le cadre de la régénération épidermique.

Contrairement à ce qui se passe dans le plasma, la concentration subsiste dans la peau pendant 2 à 4 semaines après l'arrêt d'un traitement de quatre semaines.

Dans la kératine des ongles (où l'itraconazole peut être détecté 1 semaine après le début du traitement), la concentration subsiste au moins 6 mois après la fin d'un traitement de 3 mois.

## **Populations particulières**

### Déficience hépatique

L'itraconazole est principalement métabolisé dans le foie. Une étude pharmacocinétique a été menée chez 6 sujets sains et 12 sujets cirrhotiques recevant tous une dose unique de 100 mg d'itraconazole sous la forme d'une gélule. Une réduction statistiquement significative de la C<sub>max</sub> moyenne (47%) et une demi-vie

d'élimination deux fois plus longue ( $37 \pm 17$  versus  $16 \pm 5$  heures) de l'itraconazole ont été constatées chez les sujets cirrhotiques par comparaison aux sujets sains. Sur la base de l'ASC, l'exposition totale à l'itraconazole a cependant été comparable chez les patients cirrhotiques et les patients sains. On ne dispose pas de données sur l'utilisation de l'itraconazole à long terme chez les patients cirrhotiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Atteinte de la fonction rénale

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez les patients souffrant d'atteinte de la fonction rénale.

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

Après l'administration d'une dose intraveineuse unique à des patients souffrant d'atteinte de la fonction rénale légère (valeurs définies dans cette étude comme une  $\text{ClCr}$  de  $50 - 79 \text{ ml/min}$ ), modérée (valeurs définies dans cette étude comme une  $\text{ClCr}$  de  $20 - 49 \text{ ml/min}$ ) et sévère (valeurs définies dans cette étude comme une  $\text{ClCr}$  de  $<20 \text{ ml/min}$ ), les demi-vies terminales moyennes de l'itraconazole ont été similaires à celles observées chez des sujets sains (intervalle de moyennes de 42 à 49 heures pour les patients souffrant d'atteinte de la fonction rénale versus 48 heures pour les sujets sains). L'exposition globale à l'itraconazole sur la base de l'ASC a été diminuée de 30% et de 40% environ respectivement chez les patients souffrant d'une atteinte rénale modérée et d'une atteinte rénale sévère, par comparaison aux sujets ayant une fonction rénale normale.

On ne dispose pas de données d'utilisation à long terme de l'itraconazole chez les patients souffrant d'atteinte de la fonction rénale. La dialyse n'a pas d'effet sur la demi-vie ou la clairance de l'itraconazole ou de l'hydroxy-itraconazole (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Patients atteints de mucoviscidose

Chez les patients atteints de mucoviscidose, une forte variabilité des concentrations d'itraconazole entre les patients a été observée, avec une posologie à l'état d'équilibre de l'itraconazole en solution buvable de 2,5 mg/kg deux fois par jour. En outre, les concentrations plasmatiques étaient plus faibles chez les patients de 16 ans ou moins que chez les patients de plus de 16 ans. Si un patient ne répond pas à Itraconazol AB gélules, il faut envisager de passer à un autre traitement.

#### ***Patients pédiatriques***

Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole chez les patients pédiatriques. Les études pharmacocinétiques cliniques chez des enfants et adolescents âgés de 5 mois à 17 ans ont été réalisées avec de l'itraconazole sous forme de gélules, de solution buvable ou d'injection intraveineuse. Les doses individuelles avec la formulation en gélule et en solution buvable ont varié de 1,5 à 12,5 mg/kg/jour, à raison d'une administration une fois ou deux fois par jour. La formulation intraveineuse a été administrée soit via une perfusion unique de 2,5 mg/kg, soit via une perfusion une fois ou deux fois par jour de 2,5 mg/kg. 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 constaté dans l'ASC ni dans la clairance corporelle totale de l'itraconazole, alors que des associations faibles ont été observées entre l'âge et le volume de distribution, la  $C_{\text{max}}$  et la vitesse d'élimination terminale de l'itraconazole. La clairance apparente et le volume de distribution de l'itraconazole ont semblé être liés au poids.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

#### Itraconazole

L'itraconazole n'est pas un cancérigène primaire chez le rat jusqu'à 13 mg/kg/jour (mâles) et 52 mg/kg/jour (femelles), ou chez la souris jusqu'à 80 mg/kg/jour (1 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (Maximum Recommended Human Dose – MRHD) en mg/m<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>/jour), 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. 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/jour (2 fois la MRHD en mg/m<sup>2</sup>/jour) 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.

### Toxicologie de la reproduction

Chez le rat à partir de 40 mg/kg/jour (1 fois la MRDH en mg/m<sup>2</sup>/jour) et chez la souris à partir de 80 mg/kg/jour (1 fois la MRHD en mg/m<sup>2</sup>/jour), l'itraconazole a entraîné une augmentation dose-dépendante de la toxicité maternelle, de l'embryotoxicité et de la tératogénicité. Chez le rat, la tératogénicité consistait en des anomalies majeures du squelette ; et chez la souris, des encéphalocèles et des macroglossies ont été observées. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le lapin jusqu'à une dose de 80 mg/kg/jour (4 fois la MRHD en mg/m<sup>2</sup>/jour).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

- Granulés de sucre (contenant du saccharose, de l'amidon de maïs et de l'eau purifiée)
- Poloxamer 188
- Hypromellose

#### *Composition des gélules:*

- Dioxyde de titane (E171)
- Indigocarmin (E132)
- Jaune de quinoléine (E104)
- Eau purifiée
- Gélatine

### **6.2 Incompatibilités**

Aucun cas connu d'incompatibilité.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

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

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

Emballage alvéolé de 4, 6, 8, 10, 14, 15, 18, 28, 30, 60, 84, 100, 120, 150 et 180 gélules en emballage blister aluminium/aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

**8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE293596

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

Date de première autorisation: le 23 avril 2007

Date de dernier renouvellement: le 20 novembre 2009

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 02/2025

Date de l'approbation du texte : 03/2025