

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Itraconazole EG 100 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg d'itraconazole.

Excipient à effet connu: Chaque gélule contient 195 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Gélule en gélatine, rouge, opaque.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Itraconazole EG 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'Itraconazole EG soit pris immédiatement après le repas si l'on veut garantir une absorption maximale.
- Onychomycose: se traite par un schéma thérapeutique intermittent (un pulse thérapie). 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 pulses sont indiqués dans les infections mycosiques des ongles des doigts ; trois pulses dans les infections des ongles des orteils.

La réponse clinique devient visible lorsque, après l'arrêt du traitement, l'ongle repousse.

Tableau des cycles

Site de l'infection	Semaines								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ongles des orteils avec ou sans atteinte des ongles des doigts	Cycle 1	Semaine sans Itraconazole EG			Cycle 2	Semaine sans Itraconazole EG			Cycle 3
Seulement les ongles des doigts	Cycle 1	Semaine sans Itraconazole EG			Cycle 2				

L'élimination d'Itraconazole EG 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 moyenne du traitement	Remarques
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	100 mg 1 x par jour	3 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 <i>Penicillium marneffii</i>	200 mg 2 x par jour		
Traitement d'entretien chez les patients atteints du sida	200 mg 1 x par jour		Une absorption diminuée en cas de sida et chez les patients neutropéniques peut entraîner une baisse des taux d'itraconazole et une diminution de

Prophylaxie en cas de neutropénie	200 mg 1 x par jour		l'activité. En pareils cas, une surveillance des taux sanguins est nécessaire. Au besoin, la dose peut être augmentée jusqu'à 200 mg 2x 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 (voir rubrique 4.4).

Les personnes âgées

Les données cliniques sur l'utilisation de itraconazol gélules chez les patients âgés sont limitées. Il est conseillé de n'utiliser Itraconazole EG 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 de l'itraconazole par voie orale chez les patients souffrant d'atteinte de la fonction rénale. L'exposition à l'itraconazole peut être diminuée chez certains patients souffrant d'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.

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.

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 de Itraconazole EG 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

Itraconazole EG gélules doivent 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 de Itraconazole EG 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 l'itraconazole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Itraconazole EG gélules ne doivent pas être utilisés 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).

- Itraconazole EG 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 Itraconazole EG doivent prendre des mesures contraceptives adéquates jusqu'à la période de menstruation qui suit l'arrêt du traitement par Itraconazole EG.
- La co-administration d'un certain nombre de substrats du CYP3A4 est contre-indiquée avec Itraconazole EG gélules (voir rubriques 4.4 et 4.5). Ces substrats comprennent notamment :

Analgésiques; Anesthésiques		
Alcaloïdes de l'ergot (par exemple 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		
Agents antithrombotiques		
Dabigatran	Ticagrélor	
Antiviraux systémiques		
Ombitasvir/paritaprèvir/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	Dronédarone	Nisoldipine
Bépridil	Eplérénone	Quinidine
Disopyramide	Ivabradine	Ranolazine
Dofétilide	Lercanidipine	Sildénafil (hypertension pulmonaire)
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 gastrointestinaux fonctionnels		
Cisapride	Dompéridone	Naloxégol
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 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)
Médicaments divers et autres substances		
Colchicine (chez les patients atteints un insuffisance rénale ou hépatique)	éliglustat (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)	

- La co-administration d'un certain nombre de substrats du CYP3A4 est contre-indiquée avec Itraconazole EG 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 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. Itraconazole EG 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 itraconazole par voie intraveineuse, 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. 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.

Itraconazole EG ne peut pas être utilisé chez des patients atteints-ou ayant des antécédents-d'insuffisance cardiaque, 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 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 œdémateux. Ces patients doivent être informés des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, ils doivent être traités avec prudence et il convient de surveiller chez eux l'apparition de signes et symptômes d'insuffisance cardiaque pendant le traitement; si ces signes et symptômes apparaissent au cours du traitement par Itraconazole EG, 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'Itraconazole EG. 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 Itraconazole EG. 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.

Déficience hépatique

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 Itraconazole EG 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 du degré d'acidité de l'estomac

L'absorption de l'itraconazole provenant d'Itraconazole EG 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'Itraconazole EG avec une boisson acide (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).

Population pédiatrique

Comme les données concernant l'usage d'Itraconazole EG chez les enfants sont limitées, Itraconazole EG 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 peu de données cliniques sur l'utilisation d'Itraconazole EG gélules chez les patients âgés. Itraconazole EG gélules ne doit pas être utilisé chez les patients âgés à moins que le bénéfice potentiel ne l'emporte sur les risques éventuels. 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 hépatique

On ne dispose que de peu de données concernant la prise d'itraconazole chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Chez ces patients, Itraconazole EG doit être administré avec prudence (voir rubrique 5.2). Il est conseillé d'adapter éventuellement la dose en fonction des concentrations plasmatiques.

Insuffisance rénale

On ne dispose que de peu de données concernant la prise d'Itraconazole EG chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Une large variation interindividuelle de la concentration plasmatique a été observée chez ces patients (voir rubrique 5.2). Chez ces patients, Itraconazole EG doit donc être administré avec prudence. Itraconazole EG n'est pas dialysable. La biodisponibilité orale de l'itraconazole peut être diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Un ajustement de la dose peut être envisagé.

Perte auditive

Une perte auditive passagère ou permanente a été rapportée chez les patients traités par l'itraconazole. Un grand nombre de ces patients avaient reçu un traitement concomitant à la quinidine, dont l'association à 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 immunodéprimés (par ex. patients neutropéniques, malades du sida ou patients transplantés), la biodisponibilité orale des gélules d'Itraconazole EG 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 Itraconazole EG 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 Itraconazole EG, il convient d'envisager de passer à un autre traitement antifongique.

Neuropathie

En cas d'apparition d'une neuropathie qui pourrait être imputée à l'Itraconazole EG, le traitement doit être arrêté.

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 l'innocuité de l'itraconazole et/ou du médicament coadministré. 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.

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 de Itraconazole EG 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.

Excipients

Ce médicament contient du saccharose (195 mg par gélule): ce médicament est contre-indiqué chez 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).

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 « contreindiqué », « 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 coadministré.
- « 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 coadministré.

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	Itraconazole ASC ↓	Non recommandé

fois par jour (1x/j)		
Rifabutine PO 300 mg 1x/j	Itraconazole C_{max} ↓ 71%, ASC ↓ 74%	Non recommandé
Ciprofloxacine PO 500 mg 2x/j	Itraconazole C_{max} ↑ 53%, ASC ↑ 82%	À utiliser avec prudence
Érythromycine 1 g	Itraconazole C_{max} ↑ 44%, ASC ↑ 36%	À utiliser avec prudence
Clarithromycine PO 500 mg 2x/j	Itraconazole C_{max} ↑ 90%, ASC ↑ 92%	À 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 1x/j	Itraconazole C_{max} ↓ 83%, ASC ↓ 93% Hydroxy-itraconazole C_{max} ↓ 84%, ASC ↓ 95%	Non recommandé
Agents antinéoplasiques		
Idéfalisisib	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'idéfalisisib est susceptible d'augmenter les concentrations d'itraconazole.	À 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
Éfavirenz 600 mg	Itraconazole C_{max} ↓ 37%, ASC ↓ 39%; Hydroxy-itraconazole C_{max} ↓ 35%, ASC ↓ 37%	Non recommandé
Névirapine PO 200 mg 1x/j	Itraconazole C_{max} ↓ 38%, ASC ↓ 62%	Non recommandé
Cobicistat, darunavir (boosté), elvitégravir (boosté par ritonavir), fosamprénavir (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 p.o. 800 mg t.i.d. (driemaal daags)	Itraconazole concentration ↑	À utiliser avec prudence
Inhibiteurs des canaux calciques		
Diltiazem	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, le diltiazem est susceptible d'augmenter la	À utiliser avec prudence

	concentration d'itraconazole.	
Médicaments utilisés dans les troubles des sécrétions acides		
Antiacides (aluminium, calcium, magnésium ou bicarbonate de sodium), Antagonistes des récepteurs H ₂ (par ex. cimétidine, ranitidine), Inhibiteurs de la pompe à protons (par ex. lansoprazole, oméprazole, rabéprazole)	Itraconazole C _{max} ↓, ASC ↓	À utiliser avec prudence
Système respiratoire : autres produits du système respiratoire		
Lumacaftor/ivacaftor PO 200/250 mg 2x/j.	Concentration d'itraconazole ↓	Non recommandé
Divers		
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

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 (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
Élériptan, 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	Oxycodon PO : C _{max} ↑ 45%,	À utiliser avec prudence

	ASC ↑ 2,4 fois	
Oxycodone IV 0,1 mg/kg	Oxycodone IV : ASC ↑ 51 %	À 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 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
Antiépileptiques		
Carbamazépine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de carbamazépine.	Non recommandé
Agents anti-inflammatoires et antirhumatismaux		
Meloxicam 15 mg	Meloxicam C _{max} ↓ 64%, ASC ↓ 37%	À 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
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 _{max} ↔, ASC ↑ 96%	À utiliser avec prudence
Antihistaminiques à usage systémique		
Astémizole, mizolastine, terféndine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement,	Contre-indiqué

	l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments	
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
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
Axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, céritinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, docétaxel, évérolimus, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, régorafénib, sunitinib, temsirolimus, trabectedine, 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
Olaparib 100 mg	Olaparib C_{max} ↑ 40%, ASC ↑ 2,7 fois	Non recommandé
Alitrétinoïne (oral), bortézomib, brentuximab védotine, erlotinib, idéalisisib, imatinib, nintédanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidéigib	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_{max} ↑, ASC ↑	À utiliser avec prudence
Géfitinib 250 mg	Géfitinib 250 mg C_{max} ↑,	À utiliser avec prudence

	ASC ↑ 78%	
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, 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
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, 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_{max} ↔, ASC ↑	À 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, 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} ↑ 5,8 fois, ASC ↑ 6,5 fois	Contre-indiqué
Quinidine 100 mg	Quinidine C_{max} ↑ 59%, ASC ↑ 2,4-fois	Contre-indiqué
Féلودipine 5 mg	Féلودipine C_{max} ↑ 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 du bosentan.	À utiliser avec prudence
Digoxine 0,5 mg	Digoxine C_{max} ↑ 34%, ASC ↑ 68%	À utiliser avec prudence
Nadolol 30 mg	Nadolol C_{max} ↑ 4,7 fois, ASC ↑ 2,2 fois	À utiliser avec prudence
Corticostéroïdes à usage systémique ; médicaments pour les maladies respiratoires obstructives		
Ciclésonide, 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 ciclésonide.	Non recommandé
Budésonide par inhalation (INH) 1 mg une seule dose (SD)	Budésonide INH C_{max} ↑ 65 %, ASC ↑ 4,2 fois ; Budésonide (autres formulations) concentration ↑	À utiliser avec prudence
Dexaméthasone IV 5 mg Dexaméthasone PO 4,5 mg	Dexaméthasone IV : C_{max} ↔, ASC ↑ 3,3 fois Dexaméthasone PO : C_{max} ↑ 69 %, ASC ↑ 3,7 fois	À utiliser avec prudence
Fluticasone INH 1 mg 2x/j	Fluticasone INH concentration ↑	À utiliser avec prudence
Méthylprednisolon 16 mg	Méthylprednisolone PO C_{max} ↑ 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
Médicaments utilisés dans le traitement du diabète		
Répaglinide 0,25 mg	Répaglinide C_{max} ↑ 47%, ASC ↑ 41%	À utiliser avec prudence
Saxagliptine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les	À utiliser avec prudence

	concentrations de la saxagliptine.	
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 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.	À utiliser avec prudence
Immunosuppresseurs		
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.	À utiliser avec prudence
Tacrolimus IV 0,03 mg/kg 1x/j	Tacrolimus IV concentration ↑	À 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 (par ex. antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques)		

Lurasidon, 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 tot 3,4 fois, ASC ↑ 6,6 tot 10,8 fois	Contre-indiqué
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C_{max} ↑, ASC ↑	Contre-indiqué
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C_{max} ↔, ASC ↑ 2, 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, AUC ↑ 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
Système respiratoire : autres produits du système respiratoire		
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
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	À utiliser avec prudence

	d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	
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 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	À utiliser avec prudence

	transdermique: Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'oxybutynine après administration transdermique.	
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.
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

Itraconazole EG 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'Itraconazole EG 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 d'Itraconazole EG n'a pas pu être établi.

Les données épidémiologiques sur l'exposition à Itraconazole EG 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 Itraconazole EG doivent prendre des mesures contraceptives fiables. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la menstruation qui suit la fin du traitement par Itraconazole EG.

Allaitement

L'itraconazole n'est excrété qu'en très petites quantités dans le lait maternel.

Chez les femmes qui allaitent, les avantages potentiels d'Itraconazole EG doivent donc être mis en balance avec les risques éventuels.

En cas de doute, la patiente s'abstiendra d'allaiter.

Fertilité

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

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec itraconazol gélules, 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/ œdème 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 gélules chez 8499 patients pour le traitement de dermatomycoses ou d'onychomycoses, et à partir de rapports spontanés.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Fréquence		
Système/ classe	Fréquent	Peu fréquent	Rare

d'organes	(≥1/100, <1/10)	(≥1/1 000 , <1/100)	(≥1/10 000, <1/1000)
Infections et infestations		Sinusite, infection de voies respiratoires supérieures, rhinite	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité*	Maladie sérique, œdème angioneurotique, réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypertriglycémie
Affections du système nerveux	Céphalée		Tremblement, paresthésie, hypoesthésie, dysgueusie
Affections oculaires			Troubles visuels (y compris diplopie et vision trouble)
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Perte auditive temporaire ou permanente*, acouphènes
Affections cardiaques			Insuffisance cardiaque congestive*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, nausées	Vomissement, diarrhée, constipation, dyspepsie, flatulence	Pancréatite
Affections hépatobiliaires		Fonction hépatique anormale	Hépatotoxicité sévère (y compris certains cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale) *, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		Urticaire, rash, prurit	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de StevensJohnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, vascularite leucocytoclasique, alopecie, photosensibilité
Affections du rein et des voies urinaires			Pollakisurie
Affections des organes de reproduction et du sein		Troubles de la menstruation	Dysérection
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème
Investigations			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 de itraconazol solution buvable et/ou itraconazol IV, 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 : œdème 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 : œdème généralisé, œdème 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 de itraconazol 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 de itraconazol 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 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 :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

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, 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 Itraconazole EG 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.

Relation PK/PD

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

Valeurs limites

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 ≤ 1 µg/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*, *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., *Microsporum* 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.

Des valeurs limites selon l'EUCAST pour l'itraconazole ont été déterminées pour *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* et *A. terreus* et sont les suivantes : sensible ≤ 1 mg/l, résistant > 2 mg/l.

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

Les valeurs limites selon l'EUCAST pour *Candida* spp. sont basées sur des données pharmacocinétiques, des données microbiologiques et l'expérience clinique :

<i>C. albicans</i>	S $\leq 0,06$, R $> 0,06$ mg/l
<i>C. dubliniensis</i>	S $\leq 0,06$, R $> 0,06$ mg/l
<i>C. lusitaniae</i>	S $\leq 0,125$, R $> 0,125$ mg/l
<i>C. tropicalis</i>	S $\leq 0,125$, R $> 0,125$ mg/l
<i>C. parapsilosis</i>	S $\leq 0,125$, R $> 0,125$ mg/l

S = sensible, R = résistant

C. glabrata, *C. guilliermondii*, *C. krusei* et *S. cerevisiae* présentent des CMI (concentrations minimales inhibitrices) plus élevées. Les données cliniques sont insuffisantes pour indiquer si ces espèces sont ou non une bonne cible pour l'itraconazole. Par conséquent, l'EUCAST s'est abstenu de fixer des valeurs limites pour ces espèces.

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 14 α -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.

Population pédiatrique

La tolérance et la sécurité de l'itraconazole (solution buvable) ont été étudiées lors de la prophylaxie des infections fongiques chez 103 patients pédiatriques neutropéniques âgés de 0 à 14 ans (médiane 5 ans) dans une étude clinique ouverte de phase III incontrôlée. La majorité des patients (78%) subissaient une transplantation de la moelle osseuse allogénique pour des malignités hématologiques. Tous les patients recevaient 5 mg d'itraconazole solution buvable par kg par jour en une ou plusieurs prises. Vu le but visé de l'étude, aucune conclusion formelle relative à l'efficacité n'a pu être dérivée. Les effets indésirables les plus fréquents jugés indubitablement ou éventuellement liés à l'itraconazole étaient: vomissements, fonction hépatique anormale et douleur abdominale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés pharmacocinétiques générales

La pharmacocinétique d'Itraconazole EG 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 d'environ 16 à 28 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 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. 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 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 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 H₂, 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 itraconazole gélule est administré avec une boisson acide (au pH inférieur à 3,0) (telle que du cola non diététique). Lorsque itraconazole 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 H₂), l'absorption de l'itraconazole s'est avérée comparable à celle observée lors de la prise de itraconazole 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.

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 plus élevée que dans le plasma. La concentration dans les tissus kératinisés, en particulier la peau, est jusqu'à 4 fois plus élevée que dans le plasma. 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. 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 environ 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.

Élimination

L'itraconazole est excrété en une semaine sous forme de métabolites inactifs à raison d'environ 35% dans l'urine et à peu près 54% via les fèces. 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

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 de l'itraconazole a été considérablement réduite (de 47%). La demi-vie d'élimination terminale moyenne a été plus longue que chez les patients sains (37 ± 17 versus 16 ± 5 heures). 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, le médicament doit être administré avec prudence. 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_{max} , C_{max} et ASC_{0-8h}). 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 ClCr de 50–79 ml/min), modérée (valeurs définies dans cette étude comme une ClCr de 20–49 ml/min) et sévère (valeurs définies dans cette étude comme une ClCr de 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 Itraconazole EG 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_{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

Des études de toxicité aiguë avec l'itraconazole chez la souris, le rat, le cobaye et le chien ont mis en évidence des marges de sécurité importantes (allant de 3 à 16 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (Maximum Recommended Human Dose – MRHD) en mg/m²).

L'itraconazole n'est pas un cancérigène primaire chez le rat ou la souris jusqu'à 20 et 80 mg/kg, respectivement.

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/m²), 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/m²) 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 et la souris à des doses de 40, 80 et 160 mg/kg (0,5, 1 et 4 fois la MRHD en mg/m²), 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 (4 fois la MRHD en mg/m²).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Hypromellose (E464)
Stéarate de sorbitan
Silice colloïdale hydratée
Gélatine
Oxyde de fer rouge (E172)
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en Al/PVC/PVdC contenant 4, 6, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60, 84 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE283254

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

Date de première autorisation: 19/05/2006
Date de dernier renouvellement: 13/09/2013

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

Date d'approbation du texte: 09/2022

Date de mise à jour du texte: 08/2022