

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Itraconazole Viatris 100 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Itraconazole Viatris contient 100 mg d'itraconazole par gélule.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Les gélules, de couleur rouge, contiennent 100 mg d'itraconazole sous forme de granulés.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Itraconazole Viatris est indiqué dans le traitement des mycoses suivantes :

- Candidose vulvo-vaginale, pityriasis versicolor, dermatomycoses, kératite mycosique, candidose buccale 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 récives 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 buccale : 1 gélule (100 mg), une fois par jour, pendant 15 jours.
- Kératite mycosique : 2 gélules (200 mg), une fois par jour, pendant 21 jours. L'élimination cutanée d'itraconazole Viatris étant plus lente que l'élimination plasmatique, l'effet clinique et mycologique optimal sera atteint dans les 7 à 15 jours suivant l'arrêt du traitement. Les traitements d'une durée supérieure à un mois sont déconseillés, en raison de données encore insuffisantes à cet égard. Il est essentiel, par contre, de prendre Itraconazole Viatris immédiatement après le repas pour assurer une résorption maximale.
- Onychomycose : se traite par un schéma thérapeutique intermittent (*pulse therapy*). Un cycle (*pulse*) comporte la prise de 2 gélules, 2 fois par jour pendant 1 semaine, toujours suivi d'un intervalle de 3 semaines sans médicament. Deux cycles sont indiqués dans les infections fongiques des ongles des doigts et trois cycles dans les infections des ongles des orteils. La réponse clinique est confirmée lorsque l'ongle repousse après l'arrêt du traitement.

Tableau des cycles

Site infecté	semaine 1	semaine 2	semaine 3	semaine 4	semaine 5	semaine 6	semaine 7	semaine 8	semaine 9
<b>Ongles des orteils, avec ou sans atteinte des ongles des doigts</b>	cycle 1	Semaine sans Itraconazole Viatris			cycle 2	Semaine sans Itraconazole Viatris			cycle 3
<b>Ongles des doigts seulement</b>	cycle 1	Semaine sans Itraconazole Viatris			cycle 2				

L'élimination d'Itraconazole Viatris à partir de la peau et des ongles est plus lente que l'élimination plasmatique. La réponse clinique et mycologique optimale est atteinte dans les 2 à 4 semaines suivant l'arrêt du traitement pour les infections cutanées et 6 à 9 mois après le traitement des infections des ongles.

- Mycoses systémiques :

Indication	Dose	Durée moyenne du traitement	Remarques
<b>Aspergillose</b>	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.
<b>Candidose</b>	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.
<b>Cryptococcose (sauf méningite à cryptocoques)</b>	200 mg 1 x par jour	2 mois - 1 an	
<b>Méningite à cryptocoques</b>	200 mg 2 x par jour	2 mois - 1 an	

<b>Histoplasmosse</b>	200 mg 1 à 2 x par jour	8 mois	
<b>Sporotrichose</b>	100 mg 1 x par jour	3 mois	
<b>Paracoccidioïdomycose</b>	100 mg 1 x par jour	6 mois	
<b>Chromomycose</b>	100 à 200 mg 1 x par jour	6 mois	
<b>Blastomycose</b>	100 mg, 1 x par jour 200 mg, 2 x par jour	6 mois	
<b>Infections à <i>Penicillium marneffii</i></b>	200 mg 2 x par jour		
<b>Traitement d'entretien chez les patients atteints du sida</b>	200 mg 1 x par jour		Chez les patients sidéens et neutropéniques, une absorption réduite peut entraîner une baisse des taux d'itraconazole et une activité réduite. Dans ces cas, une surveillance des taux sanguins est nécessaire. Au besoin, la dose peut être augmentée jusqu'à 200 mg, 2 x par jour.
<b>Prophylaxie en cas de neutropénie</b>	200 mg 1 x par jour		

**Population pédiatrique**

Les données cliniques sur l'utilisation d'itraconazole Viatris chez la population pédiatrique sont limitées. L'utilisation d'itraconazole Viatris chez la population pédiatrique 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'itraconazole Viatris chez les patients âgés sont limitées. Il est conseillé de n'utiliser d'itraconazole Viatris 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).

#### *Déficience hépatique*

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'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 (voir rubrique 5.2).

#### *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. 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.

#### *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'itraconazole Viatris 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 Viatris gélules doivent être prises par voie orale juste 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'itraconazole Viatris 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.
- Itraconazole Viatris 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).
- Itraconazole Viatris 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 Itraconazole Viatris 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 Itraconazole Viatris.
- La co-administration d'un certain nombre de substrats du CYP3A4 est contre-indiquée avec Itraconazole Viatris (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		
<b>Agents antithrombotiques</b>		
dabigatran	ticagrélor	
antiviraux systémiques		
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 antidiarrhéiques, les agents antiinflammatoires/ anti-infectieux intestinaux ; antiémétiques et anti-nauséux ; médicaments pour traiter la constipation ; médicaments pour traiter les troubles gastrointestinaux fonctionnels</b>		
cisapride	dompéridone	naloxéfol
<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)	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)	
--	--	--

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 que d'informations limitées concernant la sensibilité croisée entre l'itraconazole et d'autres antimycosiques ayant une structure azolée. La prudence est de mise lors de la prescription d'Itraconazole Viatris gélules à des patients hypersensibles à d'autres azoles.

##### *Effets sur le coeur*

Dans le cadre d'une étude menée avec itraconazole IV chez des volontaires en bonne santé, une baisse asymptomatique transitoire de la fraction d'éjection du ventricule gauche a été observée ; cet effet a disparu lors de la perfusion suivante. La pertinence clinique de ces observations pour les formes orales n'est pas établie.

Il a été montré que l'itraconazole exerce un effet inotrope négatif, et des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés lors de traitements par Itraconazole Viatris. L'insuffisance cardiaque a été plus fréquemment rapportée dans le cadre de rapports spontanés concernant une posologie quotidienne totale de 400 mg, que lors de rapports relatifs à des posologies quotidiennes totales moins élevées. Ceci indique que le risque d'insuffisance cardiaque peut augmenter avec la posologie quotidienne totale d'itraconazole.

Itraconazole Viatris ne peut pas être utilisé chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, sauf si les avantages l'emportent clairement sur les risques. L'évaluation individuelle du rapport risques-bénéfices 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. La prudence est de mise lors du traitement de tels patients ; ces derniers doivent être suivis afin de détecter les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive au cours du traitement. En cas d'apparition de tels signes et symptômes pendant le traitement, le traitement par Itraconazole Viatris doit être arrêté.

Les bloqueurs des canaux calciques peuvent exercer 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 lorsque l'itraconazole est administré en association avec bloqueurs des canaux calciques à cause du risque accru d'insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.5).

##### *Effets hépatiques*

De très rares cas d'hépatotoxicité grave ont été signalés, dont certains cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale, lors de traitements par itraconazole. 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 patients ne présentaient aucun facteur de risque évident d'affection hépatique. Certains de ces cas ont été observés au cours du premier mois du traitement, d'autres dans la semaine suivant le début du traitement. Il faut envisager de surveiller la fonction hépatique chez les patients traités par Itraconazole Viatris. Les patients doivent être invités à signaler immédiatement à leur médecin tout signe et symptôme évocateurs d'hépatite, tels qu'anorexie, nausées, vomissements, fatigue, douleur abdominale ou urines foncées. Chez ces patients, le traitement doit être arrêté immédiatement et la fonction hépatique doit être contrôlée.

#### *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 Viatris 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 gastrique*

L'absorption de l'itraconazole provenant d'Itraconazole Viatris gélules 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 Viatris gélules 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*

Les données cliniques sur l'utilisation d'Itraconazole Viatris gélules chez la population pédiatrique sont limitées. L'utilisation d'Itraconazole Viatris gélules 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'Itraconazole Viatris gélules chez les patients âgés sont limitées. Il est conseillé de n'utiliser Itraconazole Viatris 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).

#### *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 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 transitoire ou permanente a été rapportée chez des patients traités par itraconazole.

Plusieurs de ces notifications contiennent un traitement concomitant à la quinidine, qui est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). La perte auditive régresse habituellement après l'arrêt du traitement, mais peut persister chez certains patients.

#### *Patients immunodéprimés*

Chez certains patients immunodéprimés (p. ex. les patients atteints de neutropénie, du sida ou ayant subi une greffe d'organe), la biodisponibilité orale d'itraconazole Viatris gélules peut être diminuée.

#### *Patients présentant des infections fongiques systémiques menaçant immédiatement le pronostic vital*

Compte tenu des propriétés pharmacocinétiques d'itraconazole Viatris gélules (voir rubrique 5.2), ce médicament n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints de mycoses systémiques représentant un danger immédiat pour la vie du patient.

#### *Patients sidéens*

Chez les patients sidéens, qui ont été traités pour une mycose systémique telle qu'une sporotrichose, une blastomycose, une histoplasmosse ou une cryptococcose (méningée et non méningée) et qui présentent un risque de récurrence, 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 l'itraconazole Viatris gélules, il convient d'envisager de passer à un autre traitement antifongique.

#### *Neuropathie*

En cas d'apparition d'une neuropathie imputable à l'itraconazole Viatris gélules, le traitement doit être arrêté.

#### *Troubles du métabolisme des glucides*

Itraconazole Viatris contient du saccharose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares comme une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

#### *Résistance croisée*

En cas de candidose systémique, si l'on suspecte la présence de souches de *Candida* résistantes au fluconazole, on ne peut pas présumer que ces souches sont 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 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'itraconazole Viatris 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.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

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

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

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

Les interactions décrites dans ces tableaux sont classées selon les catégories «contre-indiqué», «non recommandé» ou «à utiliser avec prudence 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

<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 (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les rubriques 4.3 et 4.4)</b>
<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 $C_{max}$ ↓ 83 %, ASC ↓ 93 % hydroxy-itraconazole $C_{max}$ ↓ 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 $C_{max}$ ↓ 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 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 $H_2$ (par ex. cimétidine, ranitidine), Inhibiteurs de la pompe à protons (par ex. lansoprazole, oméprazole, rabéprazole)	itraconazole $C_{max}$ ↓, 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 (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les rubriques 4.3 et 4.4)</b>
<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	Non recommandé

	bédaquiline.	
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 $C_{max}$ ↓ 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
artéméther/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
<b>Antihistaminiques à usage systémique</b>		
astémizole, mizolastine, terféndine	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
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
axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, céritinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, docétaxel, évérolimus, 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
cobimetinib 10 mg	cobimetinib $C_{max}$ ↑ 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, idélalisib, imatinib, nintédanib, panobinostat, ponatinib, ruxolitinib, sonidégib	Bien que cela n'ait pas été étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	A utiliser avec prudence
busulfan 1 mg/kg toutes les 6 h	busulfan $C_{max}$ ↑, ASC ↑	A utiliser avec prudence
géfitinib 250 mg	géfitinib 250 mg $C_{max}$ ↑, ASC ↑ 78 %	A utiliser avec prudence
<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, 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	À utiliser avec prudence

	d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	
<b>Antiviraux à usage systémique</b>		
ombitasvir / paritaprévir / ritonavir (avec ou sans dasabuvir)	L'itraconazole peut augmenter les concentrations de paritaprévir	Contre-indiqué
elbasvir / grazoprévir, siméprévir, 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), glécaprévir / 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
<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, 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
<b>Corticostéroïdes à usage systémique ; médicaments pour les maladies respiratoires obstructives</b>		

ciclésone, 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 ciclésone.	Non recommandé
budésone par inhalation (INH) 1 mg une seule dose (SD)	budésone INH $C_{max}$ ↑ 65 %, ASC ↑ 4,2 fois ; budésone (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
méthylprednisolone 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
<b>Médicaments utilisés dans le traitement du diabète</b>		
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 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 gastrointestinaux 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 d'aprépitant.	À utiliser avec prudence



<b>Immunosuppresseurs</b>		
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
<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
bupirone 10 mg	bupirone $C_{max}$ ↑ 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	À utiliser avec prudence

	étudié directement, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de midazolam après une administration au niveau de la muqueuse buccale.	
rispéridone 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>Systeme respiratoire : Autres produits du systeme 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 systeme 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 systeme 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

Itraconazole Viatriis ne peut pas être utilisé pendant la grossesse sauf dans les situations potentiellement fatales où les bénéfices potentiels pour la mère contrebalancent les risques éventuels pour le fœtus (voir rubrique 4.3).

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'Itraconazole Viatriis chez la femme enceinte.

Au cours de l'expérience acquise après la commercialisation du médicament, des cas d'anomalies congénitales ont été rapportés. Ces cas incluaient des malformations squelettiques, génito-urinaires, cardiovasculaires et ophtalmiques ainsi que des anomalies chromosomiques et des malformations multiples. Aucun lien causal n'a été établi avec l'utilisation d'Itraconazole Viatriis.

Les données épidémiologiques concernant l'exposition à Itraconazole Viatriis pendant le premier trimestre de la grossesse (la plupart du temps, chez des patientes ayant reçu un traitement à court terme pour une candidose vulvo-vaginale) n'ont révélé aucun risque accru de malformations par rapport aux sujets témoins n'ayant été exposés à aucun tératogène connu.

##### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer prenant des gélules d'Itraconazole Viatriis doivent prendre des mesures contraceptives. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la période menstruelle suivant la fin du traitement par Itraconazole Viatriis.

##### Allaitement

Une très faible quantité d'itraconazole est excrétée dans le lait maternel. Chez les femmes allaitantes, les bénéfices éventuels du traitement par Itraconazole Viatriis gélules doivent donc être évalués par rapport aux risques potentiels. 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 itraconazole 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/ 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 gélules chez 8499 patients pour le traitement de dermatomycoses ou d'onychomycoses, et à partir de rapports spontanés.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organe. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés en fonction de la fréquence et selon la convention suivante : fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ).

Fréquence					
Système/ classe d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à <1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)		
<b>Infections et infestations</b>		Sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite			
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			Leucopénie		
<b>Affections du système immunitaire</b>		Hypersensibilité*	Maladie sérique, oedème angioneurotique, réaction anaphylactique		
<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 gastro-intestinales</b>	Douleurs abdominales, nausées	Diarrhée, vomissement, 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</b>		Urticaire, rash, prurit	Nécrolyse épidermique toxique,		

Résumé des caractéristiques du produit

<b>des tissus sous-cutanés</b>			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>			Pollakisurie		
<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'itraconazole solution buvable et/ou itraconazole 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** : 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'itraconazole 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'itraconazole 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou



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

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

### 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  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ , 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*, *Penicillium marneffeii*, *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.

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  $\leq 1 \text{ mg/l}$ , résistant  $> 2 \text{ mg/l}$ .

*Candida krusei*, *Candida glabrata* et *Candida guilliermondii* sont généralement les espèces *Candida* les moins sensibles. Certains isolats présentent 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 ≤ 0,06, R > 0,06 mg/l
<i>C. dubliniensis</i>	S ≤ 0,06, R > 0,06 mg/l
<i>C. lusitaniae</i>	S ≤ 0,125, R > 0,125 mg/l
<i>C. tropicalis</i>	S ≤ 0,125, R > 0,125 mg/l
<i>C. parapsilosis</i>	S ≤ 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 14alpha-déméthylase ont été décrits ; des mutations ponctuelles du gène ERG11 induisant une diminution de l'affinité de l'enzyme cible et/ou une surexpression du gène transporteur, entraînent un efflux élevé. Une résistance croisée entre les azolés a été observée au sein des *Candida* spp. Une résistance à un fongicide de la classe des azolés n'implique cependant pas obligatoirement une résistance aux autres fongicides azolés. On a observé des souches d'*Aspergillus fumigatus* résistantes à l'itraconazole.

## **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  $C_{max}$  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. 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

Après une administration orale, l'itraconazole est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales de la substance sous forme inchangée sont atteintes dans les 2 à 5 heures suivant l'administration orale (gélule). La biodisponibilité orale absolue observée de l'itraconazole est d'environ 55%. La biodisponibilité orale est maximale si les gélules sont prises juste après le 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 la gélule d'itraconazole est administrée avec une boisson acide (au pH inférieur à 3,0) (telle que du cola non diététique). Lorsque la gélule d'itraconazole a été administrée 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 des gélules d'itraconazole seules (voir rubrique 4.5).

#### Distribution

La majeure partie de l'itraconazole présent dans le plasma se lie aux protéines plasmatiques (99,8%), l'albumine étant le principal composé de liaison (taux de liaison de 99,6% pour le métabolite hydroxy). L'itraconazole présente également une nette affinité pour les lipides. Seulement 0,2% de l'itraconazole est présent dans le plasma sous forme libre. L'itraconazole a un volume de distribution élevé dans l'organisme (> 700 l), ce qui indique une distribution importante dans les tissus. Les concentrations dans les poumons, les reins, le foie, le squelette, l'estomac, la rate et les muscles sont 2 à 3 fois supérieures par rapport aux concentrations plasmatiques correspondantes, et la concentration dans les tissus kératinisés, en particulier la peau, sont 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, qui présente une activité antimycosique *in vitro* comparable à celle de l'itraconazole ; les concentrations plasmatiques minimales de ce métabolite sont environ deux fois plus élevées que celles 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 à partir des tissus kératinisés est négligeable, l'élimination d'itraconazole de ces tissus est secondaire à la régénération épidermique. Contrairement à ce qui se passe au niveau du plasma, les concentrations dans la peau se maintiennent pendant les 2 à 4 semaines suivant l'arrêt d'un traitement de 4 semaines. Dans la kératine des ongles (où l'itraconazole est détectable après 1 semaine de traitement), les concentrations d'itraconazole se maintiennent pendant au moins les 6 mois suivant l'arrêt 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±17 versus 16±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 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 <20 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 l'itraconazole Viatrix 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<sub>max</sub> 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 préclinique

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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>), des effets ont été observés dans le cortex surrénal, le foie et le système phagocytaire mononucléaire mais ils s'avèrent faiblement significatifs pour l'usage clinique proposé. L'itraconazole s'est révélé responsable d'une augmentation proportionnelle à la dose de la toxicité maternelle, de l'embryotoxicité et de la tératogénicité chez des rats et des souris, après administration de fortes doses. Chez de jeunes chiens, une densité minérale osseuse globalement diminuée a été observée après une administration chronique d'itraconazole, (aucune toxicité n'a été observée avec des doses allant jusqu'à 20 mg/kg (2 fois la MRHD en mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>), 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/m<sup>2</sup>).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Saccharose  
Hypromellose  
Stéarate de sorbitan  
Silice colloïdale hydratée

#### Gélule :

Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Gélatine

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

48 mois.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Emballages sous plaquettes (Alu/PVC-PVDC) contenant 4, 6, 8, 14, 15, 18, 28, 30, 50, 60 et 84 gélules.

Les gélules, de couleur rouge, contiennent 100 mg d'itraconazole sous forme de microgranules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

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

Viatrix GX  
Terhulpsessesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

### **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE283491

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 15 mai 2006

Date de dernier renouvellement : 4 octobre 2013

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

03/2023

Date d'approbation du texte : 04/2023