ANSM - Mis à jour le : 22/10/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sporanox 100 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Itraconazole..... 100,0 mg

Pour une gélule de 460,0 mg.

Excipients à effet notoire : saccharose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Mycoses superficielles

- Kératites fongiques notamment à Aspergillus

- Dermatomycoses : Pityriasis versicolor, dermatophyties cutanées incluant les zones fortement kératinisées telles que le pied d'athlète (tinea pedis) et le tinea manus palmaire : lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.

- L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.

Mycoses systémiques ou viscérales

- Aspergillomes inopérables symptomatiques.

- Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante, y compris chez l'immunodéprimé.

- Aspergillose invasive de l'immunodéprimé : l'expérience est encore trop limitée pour préciser la place de l'itraconazole par rapport à l'amphotéricine B, en particulier chez le neutropénique. Quelques observations suggèrent son intérêt en relais de l'amphotéricine B sans qu'il soit possible de préciser la durée utile du traitement d'attaque par l'amphotéricine B.

- Chromoblastomycose (anciennement chromomycoses).
- Histoplasmoses.
- Paracoccidioïdomycoses.
- Sporotrichoses et autres mycoses rares à germes sensibles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Mycoses superficielles

L'élimination de l'itraconazole de la peau est plus lente que celle du plasma ; la réponse clinique et mycologique optimale est ainsi atteinte 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement pour les infections cutanées.

- Kératites fongiques : 2 gélules (200 mg) une fois par jour pendant 21 jours. La durée du traitement pourra être ajustée selon la réponse clinique obtenue.
- Pityriasis versicolor : 2 gélules (200 mg) une fois par jour ou 1 gélule (100 mg) 2 fois par jour pendant 5 à 7 jours.
- Dermatophyties cutanées : 1 gélule (100 mg) 1 fois par jour pendant 15 jours ou 2 gélules (200 mg) une fois par jour pendant 7 jours.
- Dermatomycoses dans les zones fortement kératinisées telles que le pied d'athlète (tinea pedis) et le tinea manus palmaire : 1 gélule (100 mg) 1 fois par jour pendant 30 jours ou 2 gélules (200 mg) deux fois par jour pendant 7 jours.

Mycoses systémiques ou viscérales

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

La durée du traitement doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et mycologique. Il convient de tenir compte des recommandations officielles les plus récentes concernant l'utilisation des antifongiques.

Les durées de traitement ci-dessous sont mentionnées à titre indicatif :

- Chromoblastomycoses (anciennement chromomycoses) : 2 à 4 gélules (200 à 400 mg) une fois par jour pendant 6 mois.
- Aspergilloses : 2 gélules (200 mg) une fois par jour pendant 2 à 5 mois. Augmenter la dose à 200 mg 2 fois par jour en cas de maladie invasive ou disséminée.
- Histoplasmoses : 2 gélules (200 mg) une fois par jour ou 2 gélules (200 mg) 2 fois par jour pendant 8 mois.

- Paracoccidioïdomycoses : 1 gélule (100 mg) une fois par jour pendant 6 mois (les données d'efficacité de Sporanox gélules à ce dosage dans le traitement des paracoccidioïdomycoses chez les malades du SIDA ne sont pas disponibles).

Mode d'administration

Les gélules doivent être absorbées sans être ouvertes, immédiatement après un repas, de préférence en une seule prise.

Populations particulières

Utilisation dans la population pédiatrique

Les données cliniques disponibles chez les enfants âgés de moins de 18 ans étant limitées, ce médicament ne sera utilisé chez ces patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques potentiels (voir rubrique 5.2).

Utilisation chez le sujet âgé

Les données cliniques sur l'utilisation de Sporanox gélule chez les patients âgés étant limitées, ce médicament ne sera utilisé chez ces patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques potentiels.

Utilisation chez l'insuffisant hépatique

Les données disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez les patients insuffisants hépatiques sont limitées. La prudence est recommandée lors de l'administration de ce médicament à cette population de patients. (Voir rubrique 4.4 et 5.2).

Utilisation chez l'insuffisant rénal

L'hémodialyse ou la dialyse rétropéritonéale résulte en une extraction minimale de l'itraconazole.

Les données disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez les patients insuffisants rénaux sont limitées. L'exposition à l'itraconazole peut être plus faible chez certains patients atteints d'une insuffisance rénale. La prudence est recommandée lors de l'administration de ce médicament à cette population de patients et un ajustement de la dose peut être envisagé (voir rubrique 4.4 et 5.2).

4.3. Contre-indications

- Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'itraconazole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Sporanox gélule ne doit pas être administré aux patients ayant une dysfonction ventriculaire démontrée tels qu'une insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sauf en cas d'infections sévères ou mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4).

- Sporanox gélule ne doit pas être utilisé pendant la grossesse pour des pathologies ne mettant pas en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.6).

  Les femmes en âge de procréer, et traitées par Sporanox doivent utiliser un moyen de contraception efficace. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'au début des règles suivant l'arrêt du traitement par Sporanox.

- La co-administration de Sporanox gélule est contre-indiquée avec un certain nombre de substrats du CYP3A4, tels que les exemples énumérés ci-dessous (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Une augmentation de la concentration plasmatique de ces médicaments, provoquée par la co-administration avec Sporanox gélule, peut augmenter ou prolonger les effets thérapeutiques ou indésirables à un tel niveau que des situations potentiellement graves peuvent survenir.

Par exemple l'augmentation de la concentration plasmatique de certains de ces médicaments peut entrainer un allongement de l'intervalle QT et des tachycardies ventriculaires incluant la survenue de torsades de pointes, une arythmie potentiellement létale (voir rubrique 4.5).

Analgésiques ; anesthésiques		
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (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	Te
Agents antinéoplasiques		
Irinotécan	Vénétoclax (chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique pendant la phase d'initiation et de titration de dose de vénétoclax)	
Agents antithrombotiques		
Dabigatran	Ticagrélor	
Antiviraux à usage systémique		
Ombitasvir/Paritaprévir/Ritonavir (avec ou sans dasabuvir)		
Système cardiovasculaire (agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; antihypertense inhibiteurs des canaux calciques ; traitements cardiaques ; inhibiteurs de la myosine cardiaque		
Aliskiren	Éplérénone	Ni
Bépridil	Finérénone	Qu
Disopyramide	Ivabradine	Ra
Dofétilide	Lercanidipine	Sil pu
Dronédarone	Mavacamten (chez les patients métaboliseurs lents du CYP2C19 ou dont le phénotype CYP2C19 est indéterminé)	
Médicaments gastrointestinaux, y compris antidiarrhéiques, anti-inflammatoires intestinaux/ag antiémétiques et anti-nauséeux ; médicaments pour traiter la constipation ; médicaments pour intestinaux fonctionnels		
Cisapride	Dompéridone	Na
Immunosuppresseurs		

Voclosporine		
Agents modifiant les lipides		
Lovastatine	Lomitapide	S
Psychoanaleptiques ; psycholeptiques (par exemple, antipsychotiques, anxiolytiques et hypnot		
Lurasidone	Pimozide	Se
Midazolam (oral)	Quétiapine	Tri
Urologiques		
Avanafil	Darifénacine	Sc att sé hé
Dapoxétine	Fésotérodine (chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère).	Va plu
Médicaments divers et autres substances		
Colchicine (chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques)	Éliglustat (chez les patients métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6, métaboliseurs intermédiaires (MI) du CYP2D6 ou métaboliseurs rapides (MR) du CYP2D6 qui prennent des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2D6).	

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets hépatiques

De très rares cas de toxicité hépatique grave, incluant quelques cas d'insuffisance hépatique aiguë d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités par Sporanox. La plupart de ces cas sont survenus chez des patients ayant une maladie hépatique pré-existante, traités pour des mycoses systémiques, ayant des pathologies concomitantes significatives et/ou traités par d'autres médicaments hépatotoxiques. Quelques patients ne présentaient pas de facteurs de risque patents de maladie hépatique. Quelques cas ont été observés au cours du 1er mois de traitement, et pour certains au cours de la 1ère semaine de traitement. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique chez les patients traités par Sporanox. Les patients doivent être informés qu'ils doivent avertir très rapidement leur médecin en cas d'apparition de signes et de symptômes suggérant une atteinte hépatique en particulier anorexie, nausées, vomissements, asthénie, douleurs abdominales ou urines foncées. En cas de survenue de l'un de ces symptômes, le traitement doit être immédiatement interrompu et des examens de la fonction hépatique doivent être réalisés.

Chez les patients ayant une élévation des enzymes hépatiques ou présentant une maladie hépatique active, ou chez qui d'autres médicaments ont déjà entraîné une toxicité hépatique, le traitement ne doit pas être débuté à moins que le patient se trouve dans une situation grave ou mettant en jeu le pronostic vital pour laquelle le bénéfice attendu de Sporanox l'emporte sur le risque d'atteinte hépatique. Si le traitement est débuté, la fonction hépatique doit être surveillée.

Effets cardiaques

Une étude réalisée chez le volontaire sain avec Sporanox IV a montré une diminution transitoire asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ; se résolvant avant la perfusion suivante. La signification clinique de cette observation, pour les formes orales, n'est pas connue.

L'itraconazole a montré un effet inotrope négatif et Sporanox a été associé à des cas d'insuffisance cardiaque congestive après administration par voie orale.

Dans les notifications spontanées, les insuffisances cardiaques ont été plus fréquemment rapportées lorsque la dose journalière totale d'itraconazole était de 400 mg par rapport à une dose journalière totale plus faible, ce qui suggère que le risque d'insuffisance cardiaque peut être dose-dépendant.

Sporanox ne doit être utilisé chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive ou des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive que si le bénéfice est nettement supérieur aux risques.

L'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque doit prendre en compte des facteurs tels que la sévérité de l'indication, la posologie (i.e. la dose totale journalière) et les facteurs de risques individuels d'insuffisance cardiaque congestive. Ces facteurs de risque comprennent des maladies cardiaques telles que les maladies ischémiques et valvulaires, des maladies pulmonaires significatives telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive, l'insuffisance rénale et d'autres troubles œdémateux. Ces patients doivent être informés des signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque congestive, ils doivent être traités avec précautions et doivent faire l'objet d'un suivi des signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque congestive au cours du traitement. Si de tels signes ou symptômes apparaissent au cours du traitement, Sporanox doit être arrêté.

Les inhibiteurs calciques peuvent avoir des effets inotropes négatifs qui peuvent s'ajouter à ceux de l'itraconazole ; l'itraconazole peut inhiber le métabolisme des inhibiteurs calciques. En conséquence, la prudence s'impose en cas de co-administration d'itraconazole et d'inhibiteurs calciques en raison d'un risque augmenté d'insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.5).

Hypersensibilité croisée

Les informations relatives à une hypersensibilité croisée entre l'itraconazole et d'autres antifongiques azolés sont limitées. La prudence est de rigueur lorsque ce médicament est prescrit à des patients ayant présenté une hypersensibilité à d'autres azolés.

Acidité gastrique

L'absorption de l'itraconazole contenu dans Sporanox gélule est diminuée lorsque l'acidité gastrique est réduite.

Chez les patients ayant une acidité gastrique réduite, liée à une maladie (par exemple, patients avec une achlorhydrie) ou à la prise concomitante de médicaments (par exemple, patients prenant des médicaments réduisant l'acidité gastrique comme les anti-H2 ou les inhibiteurs de la pompe à protons), il est conseillé d'administrer Sporanox gélule avec une boisson acide (telle que du cola classique).

Par ailleurs, avec les topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants, Sporanox gélule doit être administré 2 heures avant ou 2 heures après la prise de ces médicaments.

Une vigilance particulière est requise en cas de co-administration de ces médicaments (voir rubrique 4.5 et 5.2).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Allaitement

L'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

Interaction potentielle

Les médicaments contre-indiqués, non recommandés ou recommandés avec prudence en association avec l'itraconazole sont répertoriés dans la rubrique 4.3 Contre-indications et la rubrique 4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.

Insuffisance rénale

L’hémodialyse ou la dialyse rétropéritonéale résulte en une extraction minimale de l’itraconazole.

Les données disponibles sur l’utilisation de l’itraconazole par voie orale chez les insuffisants rénaux sont limitées. L’exposition à l’itraconazole peut être plus faible chez certains patients atteints d’une insuffisance rénale. La prudence est recommandée lors de l’administration de ce médicament à cette population de patients et un ajustement de la dose peut être envisagé (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Les données relatives à l’utilisation de l’itraconazole par voie orale chez les patients insuffisants hépatiques sont limitées. La prudence est recommandée lors de l’administration de ce médicament à cette population de patients. Il est préconisé de surveiller étroitement les patients insuffisants hépatiques en cas de prise d’itraconazole (voir rubrique 4.2).

Lors de la décision d’initier un traitement avec d’autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, il est recommandé de prendre en compte la prolongation de la demi-vie d’élimination de l’itraconazole observée dans un essai clinique conduit avec l’itraconazole administré à dose unique sous forme de gélules chez des patients cirrhotiques (voir rubrique 5.2).

Perte auditive

Des cas de perte auditive transitoire ou permanente ont été rapportés chez des patients traités par de l’itraconazole. Plusieurs de ces cas comprenaient l’administration concomitante de quinidine, qui est une association contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). La perte auditive se dissipe généralement à l’arrêt du traitement, mais elle peut persister chez certains patients.

Patients atteints du SIDA

Chez les patients atteints de SIDA ayant été traités pour une infection fongique systémique telle qu’une sporotrichose ou une histoplasmose et présentant un risque de récidive, le médecin traitant doit évaluer la nécessité d'un traitement d'entretien.

Sujets immunodéprimés (par exemple : patients neutropéniques, patients infectés par le VIH ou transplantés)

Chez certains patients immunodéprimés *(*par exemple, patients neutropéniques*, atteints de SIDA ou* transplantés*),* la biodisponibilité orale de Sporanox gélule peut être diminuée.

Les concentrations à l’état stationnaire sont généralement plus faibles chez les immunodéprimés et justifient l’utilisation de posologies élevées (400 mg/jour). La surveillance des concentrations plasmatiques peut être utile en début de traitement surtout s’il existe des éléments susceptibles de modifier l’absorption (prises à jeun, réaction du greffon contre l’hôte, diarrhée, mucite), et en cas de suspicion d’échec.

Sujets présentant des infections fongiques systémiques mettant directement en jeu le pronostic vital :

En raison de ses propriétés pharmacocinétiques (se reporter à la rubrique 5.2), Sporanox gélule ne devra pas être utilisé en traitement d’initiation chez ces patients.

Neuropathie

En cas d’apparition d’une neuropathie qui pourrait être imputée à ce médicament, il convient d’interrompre le traitement.

Résistance croisée

En cas de candidoses systémiques, si des souches de Candida sont suspectées résistantes au fluconazole, on ne peut prédire leur sensibilité à l'itraconazole ; donc celle-ci devra être testée avant d’initier le traitement par l’itraconazole.

Interchangeabilité

Il n’est pas recommandé d’interchanger Sporanox gélule et Sporanox solution buvable car pour une même dose administrée l’exposition à ce médicament est supérieure avec la solution buvable qu’avec les gélules.

Mucoviscidose

Chez les patients atteints de mucoviscidose, une variabilité des concentrations plasmatiques d'itraconazole à l'état d'équilibre avec la solution buvable a été observée. En l'absence de réponse au traitement par Sporanox gélule, une alternative thérapeutique doit être envisagée.

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, un inhibiteur de la P-glycoprotéine et un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)).

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 de l'itraconazole sont présentés par classe de médicament dans le Tableau 1 ci-dessous. Des exemples de médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées 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 associés ne sont pas inclus. La liste d'exemples d'interactions médicamenteuses figurant dans les tableaux ci-dessous n'est pas exhaustive. Il convient donc de consulter les informations relatives au produit de chaque médicament administré de manière concomitante avec l'itraconazole pour obtenir des informations sur la voie de métabolisation, les voies d'interaction, les risques potentiels et les mesures spécifiques à prendre en cas de co-administration.

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

- « Contre-indiqué » : le médicament ne doit en aucun cas être co-administré avec l'itraconazole, et jusqu'à deux semaines après l'interruption du traitement par l'itraconazole.

- « Non recommandé » : l'utilisation du médicament doit être évitée pendant le traitement et jusqu'à deux semaines après l'interruption du traitement par itraconazole, sauf si les bénéfices ne soient supérieurs aux risques potentiellement accrus des effets indésirables. Si la co-administration ne peut être évitée, une surveillance clinique des signes ou symptômes d'effets accrus ou prolongés ou d'effets indésirables du médicament administré en concomitance est recommandée, et sa posologie doit être réduite ou interrompue si nécessaire. Le cas échéant, le dosage des concentrations plasmatiques du médicament co-administré est recommandé.

- « Utiliser avec précaution » : une surveillance rigoureuse est recommandée lorsque le médicament est co-administré avec l'itraconazole. Lors de la co-administration, une surveillance étroite des patients est recommandée afin de détecter les signes ou symptômes des effets accrus ou prolongés ou les effets secondaires du médicament associé, ainsi que la diminution de la posologie, selon ce qui est jugé nécessaire. Le cas échéant, il est

recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques du médicament co-administré.

Les interactions listées 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 supérieure ou avec un intervalle d'administration plus court. L'extrapolation des résultats à d'autres scénarios posologiques ou à d'autres médicaments doit être effectuée avec prudence.

Une fois le traitement arrêté, les concentrations plasmatiques d'itraconazole diminuent jusqu'à une concentration presque indétectable dans un délai de 7 à 14 jours, en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez les patients atteints de cirrhose du foie 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 de l'itraconazole, présentés par classe de médicament.

Exemples de médicaments (par voie orale (VO) dose unique, sauf indication contraire) dans la classe	**Effet attendu/potentiel sur les taux d'itraconazole (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? = 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 n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'isoniazide est susceptible de diminuer les concentrations d'itraconazole	Non recommandé
Rifampicine VO 600 mg 1x/j	Itraconazole ASC ?	Non recommandé
Rifabutine VO 300 mg 1x/j	Itraconazole C_{max} ? 71 %, ASC ? 74 %	Non recommandé
Ciprofloxacine VO 500 mg 2x/j	Itraconazole C_{max} ? 53 %, ASC ? 82 %	Utiliser avec précaution
Érythromycine 1 g	Itraconazole C_{max} ? 44 %, ASC ? 36 %	Utiliser avec précaution
Clarithromycine VO 500 mg deux fois par jour	Itraconazole C_{max} ? 90 %, ASC ? 92 %	Utiliser avec précaution
Antiépileptiques		
Carbamazépine, Phénobarbital	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, ces médicaments sont susceptibles de diminuer les concentrations d'itraconazole.	Non recommandé

Exemples de médicaments (par voie orale (VO) dose unique, sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux d'itraconazole (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? = diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Phénytoïne VO 300 mg 1x/j	Itraconazole C_{max} ? 83 %, ASC ? 93 % Hydroxyitraconazole Cmax ? 84 %, ASC ? 95 %	Non recommandé
Agents antinéoplasiques		
Idélalisib	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'idélalisib est susceptible d'augmenter les concentrations d'itraconazole.	Utiliser avec précaution
Antiviraux à usage systémique		
Ombistavir/Paritaprévir/Ritonavir (avec ou sans Dasabuvir)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, ces médicaments sont susceptibles d'augmenter les concentrations d'itraconazole	Contre-indiqué
Éfavirenz 600 mg	Itraconazole C_{max} ? 37 %, ASC ? 39 % ; Hydroxyitraconazole Cmax ? 35 %, ASC ? 37 %	Non recommandé
Névirapine VO 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 n'ayant pas fait l'objet d'études directes, ces médicaments sont susceptibles d'augmenter les concentrations d'itraconazole.	Utiliser avec précaution
Indinavir VO 800 mg 3x/j	Concentration d'itraconazole ?	Utiliser avec précaution
Inhibiteurs des canaux calciques		

Exemples de médicaments (par voie orale (VO) dose unique, sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux d'itraconazole (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? = diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Diltiazem	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, le diltiazem est susceptible d'augmenter la concentration d'itraconazole.	Utiliser avec précaution
Médicaments pour les troubles d'acidité		
Antiacides (aluminium, calcium, magnésium ou bicarbonate de soude), antagonistes des récepteurs H2 (par ex., cimétidine, ranitidine)	Itraconazole C_{max} ?, ASC ?	Utiliser avec précaution
Inhibiteurs de pompe de protons (par ex. lansoprazole, omeprazole, rabeprazole)		
Système respiratoire : autres médicaments du système respiratoire		
Lumacaftor/Ivacaftor VO 200/250 mg 2x/j	Concentration d'itraconazole ?	Non recommandé
Divers		
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, le millepertuis est susceptible de diminuer la concentration d'itraconazole.	Non recommandé

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

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =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 de seigle (par exemple, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergométrine)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter la concentration de ces médicaments.	Contre-indiqué

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Élétriptan, Fentanyl	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter la concentration de ces médicaments.	Non recommandé
Alfentanil Buprénorphine (IV et sublingual), Cannabinoïdes, méthadone, Sufentanil	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter la concentration de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Oxycodone VO 10 mg,	Oxycodone VO : Cmax ? 45 %, ASC ? 2,4 fois	Utiliser avec précaution
Oxycodone IV 0,1 mg/kg	Oxycodone IV : ASC ?51 %	Utiliser avec précaution
Antibactériens à usage systémique : antimycobactériens, antimycotiques à usage systémique		
Isavuconazole	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'isavuconazole.	Contre-indiqué
Bédaquiline	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de bédaquiline.	Non recommandé
Rifabutine VO 300 mg 1x/j	Concentration de Rifabutine ? (ampleur inconnue)	Non recommandé
Clarithromycine VO 500 mg 2x/j	Concentration de clarithromycine ?	Utiliser avec précaution
Délamanide	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du délamanide.	Utiliser avec précaution
Antiépileptiques		

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Carbamazépine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de carbamazépine.	Non recommandé
Agents anti-inflammatoires et antirhumatismaux		
Méloxicam 15 mg	Méloxicam C_{max} ? 64 %, ASC ? 37 %	Utiliser avec précaution
Antihelminthiques : antiprotozoaires		
Halofantrine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'halofantrine	Contre-indiqué
Artéméther-luméfantrine, Praziquantel	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Quinine 300 mg	Quinine C_{max} ?, ASC ? 96 %	Utiliser avec précaution
Antihistaminiques à usage systémique		
Astémizole, Mizolastine, Terfénadine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, 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 Carabastine C_{max} ?, ASC ? 3,1 fois	Non recommandé
Bilastine, Rupatidine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Agents antinéoplasiques		
Entrectinib	Entrectinib Cmax ? 73 % ASC ? 6,0 fois	Non recommandé
Irinotécan	Bien que n’ayant pas fait l’objet d’études directes, l’itraconazole est susceptible d’augmenter les concentrations d’irinotécan et de son métabolite actif.	Contre-indiqué
Pemigatinib	Pemigatinib Cmax ? 17 % ASC ? 91%	Utiliser avec précaution
Vénétoclax	Bien que n’ayant pas fait l’objet d’études directes, l’itraconazole est susceptible d’augmenter les concentrations de vénétoclax.	Contre-indiqué pendant la phase d’initiation et de titration de dose de vénétoclax chez les patients ayant une leucémie lymphoïde chronique. Autrement, non recommandé sauf si les bénéfices l’emportent sur les risques. Consulter les informations de prescription du vénétoclax.

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	**Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =diminution)**	**Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)**
Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Céritinib, Crizotinib, Dabrafénib, Dasatinib, Docétaxel, Évérolimus, Glasdégib, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Régorafénib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabectédine, Trastuzumab emtansine, Vinca-alcaloïdes (tels que vinflunine, vinorelbine)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments, à l'exception du cabazitaxel et le régorafénib. Aucune variation statistiquement significative de l'exposition au cabazitaxel, mais une importante variabilité dans les résultats a été observée. Une diminution de l'ASC du régorafénib est attendue (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
Talazoparib	Talazoparib C_{max} ? 40 %, ASC ? 56 %	Non recommandé
Alitrétinoïne (oral), Bortézomib, Brentuximab védotine, Erlotinib, Idélalisib, Imatinib, Nintédanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidégib, Trétinoïne (oral)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Busulfan 1 mg/kg toutes les 6 heures	Busulfan C_{max} ?, ASC ?	Utiliser avec précaution
Géfitinib 250 mg	Géfitinib 250 mg C_{max} ?, ASC ? 78 %	Utiliser avec précaution
Agents antithrombotiques		

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Dabigatran, Ticagrélor	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Vorapaxar	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Cilostazol Coumarines (par exemple, warfarine)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Antiviraux à usage systémique		
Ombitasvir/Paritaprévir/Ritonavir (avec ou sans Dasabuvir)	L'itraconazole peut augmenter les concentrations de paritaprévir.	Contre-indiqué
Elbasvir/Grazoprévir, Fumarate de ténofovir alafénamide (FTA), Fumarate de ténofovir disoproxil (FTD)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, 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 n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Indinavir VO 800 mg 3x/j	Indinavir C_{max} ?, ASC ?	Utiliser avec précaution
Système cardiovasculaire (Agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; antihypertenseurs ; agents bêta-bloquants ; inhibiteurs des canaux calciques ; traitement cardiaque ; inhibiteurs de la myosine cardiaque ; diurétiques)		

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	**Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =diminution)**	**Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)**
Bépridil, Disopyramide, Dofétilide, Dronédarone, Éplérénone, Finérénone, Ivabradine, Lercanidipine, Nisoldipine, Ranolazine, Sildénafil (hypertension pulmonaire)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, 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
Félodipine 5 mg	Félodipine C_{max} ? 7,8 fois, ASC ? 6,3 fois	Non recommandé
Riociquat Tadalafil (hypertension pulmonaire)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments	Non recommandé
Bosentan, Diltiazem, Guanafacine, Autres dihydropyridines (tels qu'amlodipine, isradipine, néfidipine, nimodipine), Vérapamil	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Digoxine 0,5 mg	Digoxine C_{max} ? 34 %, ASC ? 68 %	Utiliser avec précaution
Nadolol 30 mg	Nadolol C_{max} ? 4,7 fois, ASC ? 2,2 fois	Utiliser avec précaution
Mavacamten	Mavacamten chez les métaboliseurs normaux du CYP2C19 : C_{max} ? 40 %, ASC ? 59 %	Contre-indiqué chez les patients métaboliseurs lents du CYP2C19 ou dont le phénotype CYP2C19 est indéterminé. Peut être utilisé sans ajustement posologique chez les patients métaboliseurs intermédiaires, normaux, rapides ou ultrarapides du CYP2C19.

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Corticostéroïdes à usage systémique ; médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires		
Ciclésonide, Salmétérol	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de salmétérol et du métabolite actif du ciclésonide.	Non recommandé
Budésonide INH 1 mg SD	Budésonide INH C_{max} ? 65 %, ASC ? 4,2 fois ; Budésonide (autres formulations) concentration ?	Utiliser avec précaution
Dexaméthasone IV 5 mg Dexaméthasone VO 4,5 mg	Dexaméthasone IV : C_{max} ?, ASC ? 3,3 fois Dexaméthasone VO : C_{max} ? 69 %, ASC ? 3,7 fois	Utiliser avec précaution
Fluticasone INH 1 mg 2x/j	Fluticasone INH concentration ?	Utiliser avec précaution
Méthylprednisolone 16 mg,	Méthylprednisolone VO C_{max} ? 92 %, ASC ? 3,9 fois Méthylprednisolone IV ASC ? 2,6 fois	Utiliser avec précaution
Fluticasone nasal	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du fluticasone administré par voie nasale.	Utiliser avec précaution
Médicaments utilisés dans le traitement du diabète		
Répaglinide 0,25 mg	Répaglinide C_{max} ? 47 %, ASC ? 41 %	Utiliser avec précaution

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Saxagliptine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de saxagliptine.	Utiliser avec précaution
Médicaments gastrointestinaux, y compris anti-diarrhéiques, anti-inflammatoires intestinaux/ agents anti-infectieux, antiémétiques et anti-nauséeux ; les médicaments pour le traitement de la constipation ; les médicaments pour le traitement des troubles gastro-intestinaux fonctionnels		
Cisapride, Naloxégol	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, 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 n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Immunosuppresseurs		
Voclosporine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de voclosporine.	Contre-indiqué
Sirolimus (rapamycine)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de sirolimus.	Non recommandé

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Ciclosporine, Tacrolimus	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Tacrolimus IV 0,03 mg/kg 1x/j	Tacrolimus IV Concentration ?	Utiliser avec précaution
Agents modifiants les lipides		
Lomitapide	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, 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 Cmax ? 17 fois, ASC ? 19 fois	Contre-indiqué
Atorvastatine	Atorvastatine acide : C_{max} ? à ?2,5 fois, ASC ? 40 % à 3 fois	Non recommandé
Psychoanaleptiques ; psycholeptiques (par exemple, antipsychotiques, anxiolytiques, et hypnotiques)		
Lurasidone, Pimozide, Quétiapine, Sertindole	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, 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	Utiliser avec précaution

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	**Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =diminution)**	**Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)**
Aripiprazole 3 mg	Aripiprazole C_{max} ? 19 %, ASC ? 48 %	Utiliser avec précaution
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C_{max} ?, ASC ? 2,6 fois	Utiliser avec précaution
Buspirone 10 mg	Buspirone C_{max} ? 13,4 fois, ASC ? 19,2 fois	Utiliser avec précaution
Midazolam (IV) 7,5 mg	Midazolam (IV) 7.5 mg : concentration ?; Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de midazolam suite à l'administration par voie oromuqueuse.	Utiliser avec précaution
Rispéridone 2-8 mg/jour	Rispéridone et métabolite actif Concentration ?	Utiliser avec précaution
Zopiclone 7,5 mg	Zopiclone C_{max} ? 30 %, ASC ? 70 %	Utiliser avec précaution
Eszopiclone	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ce médicament	Augmentation de l'effet sédatif de l'eszopiclone. Contre- indiqué chez les patients âgés. En cas d'association chez les sujets non âgés, une réduction de la dose d'eszopiclone peut être nécessaire.
Cariprazine, Galantamine, Halopéridol, Réboxétine, Venlafaxine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Système respiratoire : autres médicaments du système respiratoire		
Lumacaftor/Ivacaftor VO 200/250 mg 2x/j	Ivacaftor C_{max} ? 3,6 fois, ASC ? 4,3 fois Lumacaftor C_{max} ?, ASC ?	Non recommandé

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Ivacaftor	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'ivacaftor.	Utiliser avec précaution
Hormones sexuelles et modulateurs du système génital : autres médicaments gynécologiques		
Cabergoline, Diénogest, Ulipristal	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Urologiques		
Avanafil, Dapoxétine, Darifénacine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Fésotérodine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du métabolite actif, 5-hydroxyméthyl-toltérodine.	Insuffisance rénale ou hépatique modérée ou sévère : contre-indiqué Insuffisance rénale ou hépatique légère : l'utilisation concomitante doit être évitée Fonction rénale ou hépatique normale : utiliser avec précaution avec une dose maximale de fésotérodine de 4 mg.
Solifénacine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de solifénacine.	Insuffisance rénale sévère : contre-indiqué Insuffisance hépatique modérée ou sévère : contre-indiqué Utiliser avec prudence pour tous les autres patients, avec une dose maximale de solifénacine de 5 mg.

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Vardénafil	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de vardénafil.	Contre-indiqué chez les patients de plus de 75 ans ; autrement, non recommandé.
Alfuzosine, Silodosine, Tadalafil (trouble de l'érection et hyperplasie prostatique bénigne), Tamsulosine, Toltérodine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Dutastéride, Imidafénacine, Sildénafil (trouble de l'érection)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Oxybutynine 5 mg	Oxybutynine C_{max} ? 2 fois, ASC ? 2 fois N-déséthyloxybutynine C_{max} ?, ASC ? Après une administration transdermique : n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'oxybutynine après une administration transdermique.	Utiliser avec précaution
Médicaments divers et autres substances		
Colchicine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, 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.

Exemples de médicaments (VO dose unique sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (? = augmentation ; ? = aucun changement ; ? =diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires, et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Éliglustat	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'éliglustat.	Contre-indiqué chez les métaboliseurs lents (ML) du CYP2D. Contre-indiqué chez les métaboliseurs intermédiaires (MI) du CYP2D6 ou les métaboliseurs rapides (MR) prenant un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6. Utiliser avec précaution chez les MI et MR du CYP2D6. Chez les MR du CYP2D6 atteints d'une insuffisance hépatique légère, une dose d'éliglustat de 84 mg/jour doit être envisagée.
Cinacalcet	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de cinacalcet.	Utiliser avec précaution

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène (voir rubrique 5.3).

Il a été montré que l'itraconazole traverse le placenta dans un modèle chez le rat.

Des cas d'anomalies congénitales ont été rapportés au cours de la commercialisation de Sporanox, sans qu'aucun lien de cause à effet avec la prise de Sporanox n'ait été établi. Ces cas incluaient notamment des malformations du squelette et des altérations chromosomiques.

Les données cliniques sur l'utilisation de Sporanox pendant la grossesse sont globalement limitées. Par conséquent, Sporanox gélule ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf dans les pathologies mettant en jeu le pronostic vital, où le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le préjudice potentiel pour le fœtus (voir rubrique 4.3).

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer, et traitées par Sporanox, gélule doivent utiliser un moyen de contraception efficace. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'au début des règles suivant l'arrêt du traitement par Sporanox.

Allaitement

En raison de l'excrétion de l'itraconazole dans le lait maternel et compte-tenu de son profil d'effets secondaires, l'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament.

Fertilité

Les données animales chez le rat n'ont pas mis en évidence un effet de l'itraconazole sur la fertilité mâle ou femelle.

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

Aucune étude évaluant les effets sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a été réalisée. Lors de conduite ou d'utilisation de machine, il faut prendre en compte la possibilité d'effets indésirables tels que vertiges, troubles visuels et perte auditive (voir section 4.8), qui peuvent survenir dans certaines circonstances.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Sporanox gélules dans les essais cliniques et/ou à partir des notifications spontanées ont été les céphalées, les douleurs abdominales et les nausées. Les effets indésirables les plus sévères ont été les réactions allergiques sévères, l'insuffisance cardiaque congestive/œdème pulmonaire, la pancréatite, l'hépatotoxicité sévère (incluant quelques cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale), et les réactions cutanées sévères. Se référer à la sous-rubrique « *Liste tabulée des effets indésirables* » pour les fréquences et les autres effets indésirables observés. Se référer à la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) pour des informations complémentaires sur les autres effets sévères.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été observés lors des études cliniques réalisées avec les gélules d'itraconazole et/ou sont issus des notifications spontanées rapportées après la commercialisation de l'itraconazole, toute formulation confondue.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables classés selon les systèmes d'organe. Au sein de chaque classe, les effets sont présentés selon l'incidence en utilisant la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000), très rare (1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Effets indésirables			
Classe de systèmes organes	**Fréquent (? 1/100 à 1/10)**	**Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000, 1/1 000)**	**Fréquence indétermin**
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie	Neutropénie, Thrombopénie,

Classe de systèmes organes	Effets indésirables			
	Fréquent (? 1/100 à 1/10)	**Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000, 1/1 000)**	**Fréquence indétermin**
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité*	Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, Œdème de Quincke, Maladie sérique	
Affections endocriniennes				Pseudohyperaldostéroni
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypertriglycéridémie	Hypokaliémie
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Tremblements, Paresthésie, Hypoesthésie, Dysgueusie	Neuropathie périphériqu Sensations vertigineuses
Affections oculaires			Troubles visuels (incluant diplopie et vision floue)	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Perte auditive passagère ou permanente*, Acouphène	
Affections cardiaques			Insuffisance cardiaque congestive*, Bradycardie	Insuffisance cardiaque**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	Œdème pulmonaire, Toux**
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, Nausées	Diarrhées,Vomissements, Constipation, Dyspepsie, Flatulence	Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Augmentation des enzymes hépatiques (notamment ALAT, ASAT)	Hépatotoxicité sévère* (incluant des cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale), Hépatite*, Insuffisance hépatique*, Hyperbilirubinémie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, Urticaire, Prurit	Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome de Stevens-Johnson, Pustulose exanthématique aiguë généralisée, Erythème polymorphe, Dermatite exfoliative, Vascularite leucocytoclasique, Alopécie, Photosensibilité	

Classe de systèmes organes	Effets indésirables Fréquent (? 1/100 à 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, 1/1 000)	Fréquence indétermin
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Myalgie, Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires			Pollakiurie	Incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein		Troubles menstruels	Dysfonction érectile	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Œdème, Pyrexie	
Investigations			Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	

* Voir rubrique 4.4

** Effet(s) indésirables associés à l'itraconazole dans les essais cliniques avec Sporanox solution buvable

Population pédiatrique

Les données de sécurité d'emploi dans la population pédiatrique sont limitées. Sporanox gélule a été administré chez 165 patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans ayant participé à 14 essais cliniques (4 essais en double aveugle contrôlés versus placebo, 9 essais en ouvert ; et 1 essai ayant une phase en ouvert suivie d'une phase en double aveugle).

Sur la base des données de tolérance poolées issues de ces essais cliniques, les effets indésirables fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques ayant reçu au moins une dose de Sporanox gélule ont été céphalées (3,0%), vomissement (3,0%), douleur abdominale (2,4%), diarrhée (2,4%), fonction hépatique anormale (1,2%), hypotension (1,2%), nausée (1,2%) et urticaire (1,2%). De manière générale, la nature des effets indésirables chez les patients pédiatriques est similaire à celle observée chez les sujets adultes, mais la fréquence 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes et signes

De manière générale, les effets indésirables rapportés en cas de surdosage ont été cohérents avec ceux rapportés lors de l'utilisation de l'itraconazole (voir rubrique 4.8).

Traitement

En cas de surdosage, un traitement symptomatique sera mis en place.

L'itraconazole n'est pas éliminé par hémodialyse.

Il n'existe aucun antidote spécifique.

Il est recommandé de contacter un centre antipoison afin de connaître les dernières recommandations pour la prise en charge d'un surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés et tétrazolés.

Code ATC : J02A C02

Mécanisme d'action

L'itraconazole inhibe l'enzyme fongique lanosterol 14 alpha-demethylase (CYP51), qui catalyse une étape indispensable de la biosynthèse de l'ergostérol, un constituant essentiel de la membrane fongique.

Relation pharmacocinétique (PK) / pharmacodynamique (PD)

Pour les agents triazolés antifongiques, incluant l'itraconazole, le ratio de l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps/concentration minimale inhibitrice (ASC/CMI) est le paramètre le plus étroitement associé à l'efficacité.

Microbiologie

L'itraconazole a démontré être actif *in vitro* contre les microorganismes suivants :

Candida spp. (dont Candida albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis et Candida dubliniensis), Aspergillus spp. (dont, A. fumigatus A. flavus, A. nidulans et A. terreus), Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis, Epidermophyton floccosum, Malassezia furfur, Malassezia globosa, Microsporum spp. Cladophialophora carrionii, Fonsecaea pedrosoi et Phialophora verrucosa, Trichophyton sp, Sporothrix schenckii.

Candida krusei, Candida glabrata et *Candida guillermondii* sont généralement les espèces de *Candida* les moins sensibles, avec quelques isolats ayant montré *in vitro* une résistance sans équivoque à l'itraconazole

Les principaux types de champignons non inhibés par l'itraconazole sont : *Zygomycetes* (tels que *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. et *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. et *Scopulariopsis* spp.

Résistance

Les principaux mécanismes de résistance incluent l'acquisition de mutations entrainant la surexpression du gène codant pour l'enzyme cible lanosterol 14 alpha-demethylase, des mutations ponctuelles résultant en une substitution d'acides aminés de l'enzyme cible conduisant à une diminution de l'affinité pour la cible et/ou une surexpression du transporteur,

responsables d'une augmentation de l'efflux.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques de l'itraconazole ont été établies dans le document « European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) breakpoints », version 10.0, valide à compter du 04/02/2020.

Espèces de *Candida* et *d'Aspergillus*	**Concentration critique de CMI (mg/L)**	
	? S (sensible)	**> R (résistant)**
Candida albicans	0,06	0,06
Candida dubliniensis	0,06	0,06
Candida parapsilosis	0,125	0,125
Candida tropicalis	0,125	0,125
Aspergillus flavus[1,2]	1	1
Aspergillus fumigatus[1,2]	1	1
Aspergillus nidulans[1,2]	1	1
Aspergillus terreus[1,2]	1	1

Les preuves actuelles sont insuffisantes pour établir des concentrations critiques cliniques pour *Candida glabrata*[3], *C. krusei*[3], *C. guilliermondi*[3], *Cryptococcus neoformans* et des concentrations critiques non liées à l'espèce pour *Candida*.

Les preuves actuelles sont insuffisantes pour établir des concentrations critiques cliniques pour *Aspergillus niger*[4,5] et des concentrations critiques non liées à l'espèce pour *Aspergillus* spp[5].

[1] Il est recommandé de surveiller les concentrations minimales d'azole chez les patients traités pour une infection fongique.

[2] La zone d'incertitude technique (ATU) est : 2. Reporter comme résultat Résistant avec le commentaire suivant : « Dans certaines situations cliniques (formes d'infections non invasives), l'itraconazole peut être utilisé dans la mesure où une exposition suffisante est assurée ».

[3] Les valeurs de seuil épidémiologique (ECOFF) pour ces espèces sont généralement supérieures à celles de *C. albicans*.

[4] Les valeurs de seuil épidémiologique (ECOFF) pour ces espèces se situent généralement à une dilution au demi au-dessus de celle d'*A. fumigatus*.

[5] Les valeurs de CMI pour les isolats d'*A. niger* et d'*A. versicolor* sont généralement supérieures à celles d'*A. fumigatus*. Il reste inconnu si cela se traduit par une réponse clinique plus limitée

Les concentrations critiques d'interprétation de l'itraconazole pour les espèces de *Candida* et pour les champignons filamenteux n'ont pas été établies par les méthodes du Clinical and Laboratory Standards (CLSI), M60, Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2e édition, 2020.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales

Le pic plasmatique des concentrations d'itraconazole est atteint 2 à 5 heures après administration orale. En raison de sa pharmacocinétique non linéaire, l'itraconazole s'accumule dans le plasma après administrations répétées. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont généralement atteintes en approximativement 15 jours avec une valeur C_{max} d'environ 0,5 µg/mL, 1,1 µg/mL et 2,0 µg/mL après administration orale de 100 mg par jour, 200 mg par jour et 200 mg deux fois par jour, respectivement.

La demi-vie d'élimination terminale de l'itraconazole varie généralement de 16 à 28 heures après une administration unique et augmente pour atteindre 34 à 42 heures après administrations répétées. Lorsque le traitement est arrêté, les concentrations plasmatiques en itraconazole diminuent pour atteindre des concentrations presque indétectables en 7 à 14 jours, suivant la dose et la durée du traitement.

La clairance plasmatique totale moyenne de l'itraconazole après administration intraveineuse est de 278 mL/min. La clairance de l'itraconazole diminue aux doses élevées, du fait d'une saturation de son métabolisme hépatique.

Absorption

L'itraconazole est rapidement résorbé après administration orale. Le pic plasmatique du produit inchangé est atteint environ 2 à 5 heures après administration par voie orale d'une la dose sous forme de gélule.

La biodisponibilité orale absolue observée de l'itraconazole administré en présence de nourriture est d'environ 55%. La biodisponibilité orale est maximale lorsque les gélules sont avalées immédiatement après un repas complet.

La prise à jeun diminue notablement sa biodisponibilité. Dans certains groupes de patients, la biodisponibilité de l'itraconazole est diminuée d'un facteur 1,5 à 2,5 (sujet HIV, neutropénique, mycose systémique à *Aspergillus*) pouvant atteindre 3 à 5 (dialyse péritonéale, mycose systémique à *Cryptococcus*). L'ensemble de ces données se traduit par une très forte variabilité interindividuelle du paramètre biodisponibilité.

L'absorption des gélules d'itraconazole est diminuée chez les sujets ayant une acidité gastrique réduite, comme par exemple chez ceux prenant des médicaments connus pour supprimer la sécrétion de l'acidité gastrique (ex : Antagonistes des récepteurs H2, inhibiteurs de la pompe à protons) ou chez ceux ayant une achlorhydrie provoquée par certaines maladies (voir rubrique 4.4 et 4.5). L'absorption de l'itraconazole en cas de prise à jeun chez ces patients est augmentée lorsque Sporanox gélule est administré avec une boisson acide (telle que du cola classique).

L'exposition à l'itraconazole est plus faible avec les gélules qu'avec la solution buvable lorsque la même dose est administrée (voir rubrique 4.4).

Distribution

La majorité de l'itraconazole est liée aux protéines plasmatiques (99,8%) et plus particulièrement à l'albumine (99,6% pour le métabolite hydroxylé). Il présente également une affinité pour les lipides. Seulement 0,2% de l'itraconazole plasmatique est libre.

Le volume de distribution est élevé (700 l) et indique une large pénétration tissulaire associée à un fort tropisme cellulaire.

Les concentrations dans les poumons, les reins, le foie, les os, l'estomac, la rate et les muscles trouvées ont été deux à trois plus élevées que celles dans le plasma. La recapture par les tissus kératineux, et plus particulièrement par la peau est jusqu'à 4 fois plus importante que dans le plasma.

Les concentrations dans le liquide cérébrospinal sont bien plus faibles que dans le plasma.

Biotransformation

L'itraconazole est métabolisé de façon extensive dans le foie en de nombreux métabolites. Les études in vitro ont montré que le CYP 3A4 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme de l'itraconazole.

Le métabolite principal est l'hydroxy-itraconazole qui possède in vitro une activité antifongique comparable à celle de l'itraconazole. Les taux plasmatiques de ce métabolite sont environ 2 fois plus élevés que ceux de l'itraconazole.

Excrétion

L'itraconazole est éliminé principalement sous forme de métabolites inactifs dans les urines (35%) et dans les fécès (54%) dans la semaine après l'administration d'une dose sous forme de solution buvable. L'excrétion rénale de l'itraconazole et de son métabolite actif, l'hydroxy-itraconazole, représente moins de 1% de la dose intraveineuse administrée. Sur la base d'une dose orale d'itraconazole radio marquée, l'excrétion fécale du produit inchangé varie entre 3 et 18% de la dose administrée.

Populations particulières

Insuffisants hépatiques

L'itraconazole est principalement métabolisé par le foie. Une étude pharmacocinétique a été conduite chez 6 sujets sains et 12 sujets cirrhotiques ayant reçu une seule dose d'itraconazole (gélule de 100 mg).

Une diminution statistiquement significative de la Cmax moyenne de l'itraconazole (47%) et un doublement de sa demi-vie d'élimination (37± 17 heures versus 16 ± 5 heures) ont été observés chez les sujets cirrhotiques comparativement aux sujets sains. Toutefois, l'exposition globale à l'itraconazole, calculée sur la base de l'ASC était similaire chez les patients cirrhotiques et chez les sujets sains. Les données sur l'utilisation à long terme de l'itraconazole chez des patients cirrhotiques ne sont pas disponibles (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisants rénaux

Les données disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez des patients insuffisants rénaux sont limitées.

Une étude pharmacocinétique dans laquelle l'itraconazole a été administré à la dose unique de 200 mg (quatre gélules de 50 mg) a été conduite dans trois groupes de patients ayant une insuffisance rénale (urémie : n=7 ; hémodialyse : n=7 ; et dialyse péritonéale continue ambulatoire : n=5). Chez les patients urémiques avec une clairance de la créatinine moyenne de 13 mL/min x 1,73 m^2, l'exposition, calculée sur la base de l'ASC, était légèrement réduite comparée à celle de la population normale. Cette étude n'a pas montré d'effet significatif de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale continue ambulatoire sur la pharmacocinétique de l'itraconazole (Tmax, Cmax et ASC0-8h). Les profils des concentrations plasmatiques en fonction du temps ont montré une large variation interindividuelle entre les trois groupes.

Après administration intraveineuse d'une seule dose, les demi-vies d'élimination terminale moyennes de l'itraconazole chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (définie dans l'étude par une ClCr de 50-79 mL/min), modérée (définie dans l'étude par une ClCr de 20-49 mL/min), et sévère (définie dans l'étude par une ClCr 20 mL/min) étaient similaires à celles des sujets sains (intervalle de 42-49 heures chez les patients insuffisants rénaux versus 48 heures chez les patients sains). L'exposition globale à l'itraconazole, calculée sur la base de l'ASC, diminuait d'approximativement 30% et 40 % chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères respectivement, comparée aux sujets avec une fonction rénale normale.

Les données sur l'utilisation à long terme de l'itraconazole chez des patients insuffisants rénaux ne sont pas disponibles 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).

Population pédiatrique

Les données de pharmacocinétique relatives à l'utilisation de l'itraconazole dans la population pédiatrique sont limitées et ne permettent pas de recommander de schéma posologique.

Des études cliniques de pharmacocinétique ont été conduites avec les formulations orales (gélule et solution buvable) de l'itraconazole chez des enfants et des adolescents âgés de 5 mois à 17 ans. Les doses individuelles administrées une fois ou deux fois par jour sous forme de gélule et de solution buvable variaient de 1,5 à 12,5 mg/kg/jour.

5.3. Données de sécurité préclinique

Itraconazole

L'itraconazole a été étudié dans une batterie standard de tests de sécurité non clinique.

L'itraconazole n'est pas un cancérigène primaire chez les rats jusqu'à 13 mg/kg/jour (mâles) et 52 mg/kg/jour (femelles), ou chez les souris, jusqu'à 80 mg/kg/jour (1 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m²/jour).

Les études de toxicité sub-chronique, conduites par voie orale chez le rat et le chien, à des doses d'itraconazole allant de 2,5 à 160 mg/kg/jour, ont révélé plusieurs organes /tissus cibles dont notamment le cortex surrénal, les ovaires, le foie et le système phagocytaire mononucléé. Des anomalies du métabolisme lipidique ont également été notées, se traduisant par des cellules xanthomateuses dans divers organes.

Aux doses de 40 et 80 mg/kg/jour chez le rat (1 et 2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m^2/jour), les analyses histologiques du cortex surrénal ont montré un gonflement réversible avec une hypertrophie cellulaire de la zone réticulée et fasciculée, parfois associée à un amincissement de la zone glomérulée. Au niveau hépatique, des altérations réversibles de type vacuolisation des hépatocytes, ont été observées aux doses de 40 et 160 mg/kg/jour.

Les modifications histologiques observées au niveau du système phagocytaire mononucléé consistent en la présence de macrophages présentant un contenu protéique accru dans divers tissus parenchymateux (poumons, foie, tissus lymphoïdes).

Dans une étude de toxicité par administration répétée conduite chez le chien juvénile, une baisse de la densité minérale osseuse globale a été observée après administration chronique de doses de 30 mg/kg/jour (6 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m^2/jour) d'itraconazole.

De même, dans plusieurs études de toxicité chronique conduites chez le rat, à des doses d'itraconazole allant de 10 à 80 mg/kg/jour, des anomalies osseuses ont été observées, se caractérisant par une diminution de l'activité des plaques osseuses, un amincissement du tissu osseux compact des os longs et une augmentation de la fragilité osseuse.

Cancérogénicité et mutagénicité

L'itraconazole ne s'est pas révélé génotoxique dans différents essais *in vitro* et *in vivo*.

Une étude de 23 mois conduite chez la souris n'a pas révélé de potentiel cancérogène de l'itraconazole jusqu'à la dose de 80 mg/kg/jour. Une autre étude de 24 mois conduite chez le rat n'a pas révélé de potentiel cancérogène de l'itraconazole jusqu'à la dose de 20 mg/kg/jour ; cependant à la dose la plus forte testée (80 mg/kg/jour), une augmentation de l'incidence de sarcome des tissus mous a été observée chez les rats mâles, pouvant possiblement être attribuée à des réactions inflammatoires, secondaires à une accumulation de cholestérol dans le tissu conjonctif.

Toxicologie de la reproduction

Chez le rat, l'itraconazole entraîne à des doses à partir de 40 mg/kg/jour (1 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m²/jour), une augmentation dose-dépendante de la toxicité maternelle, de l'embryotoxicité et de la tératogénicité. Chez la souris, les mêmes observations sont faites pour des doses à partir de 80 mg/kg/jour (1 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m²/jour).

Chez le rat, des anomalies majeures du squelette ont été observées dans la descendance ; et chez la souris, des encéphalocèles et des macroglossies.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le lapin jusqu'à une dose de 80 mg/kg/jour (4 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m^2/jour).

Fertilité

Les données animales disponibles chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet délétère de l'itraconazole sur la fertilité mâle ou femelle (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Microgranules de saccharose (saccharose, amidon), hypromellose, macrogol 20 000

Enveloppe de la gélule :

Tête : dioxyde de titane (E 171), indigotine (E 132), gélatine.
Corps : érythrosine (E 127), gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PE/PVDC), boîtes de 4, 6, 10,15, 30, 60 et 120.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

JANSSEN-CILAG

167 QUAI DE LA BATAILLE DE STALINGRAD

92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 334 602 9 7 : 4 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PE/PVDC).

- 34009 334 603 5 8 : 6 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PE/PVDC).
- 34009 334 604 1 9 : 10 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PE/PVDC).
- 34009 334 627 1 0 : 15 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PE/PVDC).
- 34009 334 628 8 8 : 30 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PE/PVDC).
- 34009 557 937 0 0 : 60 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PE/PVDC).
- 34009 334 630 2 1 : 120 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC/PE/PVDC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Prescription initiale hospitalière annuelle.