

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

^{Pr} **ODAN ITRACONAZOLE**

Solution orale d'itraconazole, BP

10 mg/ml

Agent antifongique

Laboratoires Odan Ltée
325, Stillview Ave, Pointe-Claire
QC, H9R 2Y6

Date de révision:
26 Janvier, 2024

 **ODAN**
www.odanlab.com

Numéro de contrôle de la présentation : 278040

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.... Error!
Bookmark not defined.

TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.4 Administration.....	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	12
7.1.3 Enfants et adolescents.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	13
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.4 Interactions médicament-médicament.....	18

9.5 Interactions médicament-aliment.....	33
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	33
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	33
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
10.1 Mode d'action	34
10.2 Pharmacodynamie	34
10.3 Pharmacocinétique.....	36
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	40
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	41
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	41
14 ÉTUDES CLINIQUES.....	42
14.1 Études cliniques par indication	42
Candidose oropharyngienne	42
Candidose œsophagienne	43
Candidose buccale et/ou œsophagienne	44
15 MICROBIOLOGIE	44
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	46
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.....	54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

La solution orale ODAN ITRACONAZOLE® (itraconazole) à 10 mg /mL est indiquée pour :

- Le traitement des candidoses buccales et/ou œsophagiennes chez les patients adultes séropositifs au VIH ou autrement immunodéprimés.

La solution orale ODAN ITRACONAZOLE n'a pas été étudiée comme traitement des candidoses buccales et/ou œsophagiennes chez des patients neutropéniques. Étant donné ses propriétés pharmacocinétiques (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)), la solution orale ODAN ITRACONAZOLE n'est pas recommandée comme traitement initial chez des patients présentant un risque immédiat de candidose généralisée.

Remarque : La solution orale ODAN ITRACONAZOLE et les capsules ODAN ITRACONAZOLE ne sont pas mutuellement substituables.

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : D'après les données revues par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#)).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (> 65 ans) : On ne dispose que de données limitées sur l'utilisation de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE chez les patients âgés. Il est conseillé d'utiliser la solution orale ODAN ITRACONAZOLE chez ces patients uniquement s'il est établi que les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- ODAN ITRACONAZOLE ne doit pas être administrée chez des patients présentant des signes d'une dysfonction ventriculaire telle que l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou ayant des antécédents d'ICC, sauf en cas de traitement d'une infection susceptible de mettre la vie en danger ou d'autres infections graves (voir Tableau 1, Inhibiteurs calciques; [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Appareil cardiovasculaire**, [Utilisation chez les patients atteints d'une maladie cardiaque sous-jacente](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).
- L'administration concomitante de médicaments métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et d' ODAN ITRACONAZOLE, un puissant inhibiteur du CYP3A4, entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut augmenter ou prolonger à la fois leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables de manière telle qu'une situation potentiellement grave pourrait survenir. Les médicaments qui sont contre-indiqués en association avec de l'itraconazole sont énumérés au Tableau 1 (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [9.4 Interactions médicament- médicament](#), Tableau 4).

Tableau 1 :Médicaments contre-indiqués avec la solution orale ODAN ITRACONAZOLE

Classe médicamenteuse	Médicaments de cette classe contre-indiqués avec la solution orale ODAN ITRACONAZOLE
Analgésiques	méthadone
Antiarythmiques	disopyramide, dronédarone, quinidine
Anticoagulants et antiplaquettaires	ticagrélor, apixaban, rivaroxaban
Antifongiques	isavuconazole
Antimigraineux	alcaloïdes de l'ergot de seigle, comme la dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine) et l'ergotamine, élériptan
Antinéoplasiques	irinotécan, vénétoclax (pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphome à petits lymphocytes, durant la phase d'instauration et d'augmentation graduelle de la dose).
Antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques	lurasidone, pimozone, triazolam
Antiviraux	asunaprévir (avec adjuvant)
Inhibiteurs calciques	félodipine
Médicaments cardiovasculaires	ivabradine, ranolazine
Diurétiques	éplérénone
Médicaments gastrointestinaux	dompéridone, naloxéol
Régulateurs du métabolisme des lipides	lomitapide, lovastatine, simvastatine
Médicaments urologiques	fésotérodine, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée à grave ou d'insuffisance hépatique modérée à grave solifénacine, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance hépatique modérée à grave
Médicaments divers et autres substances	colchicine, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, éliglustat

- ODAN ITRACONAZOLE est contre-indiquée chez des patients présentant une hypersensibilité connue à l'itraconazole ou aux excipients. Pour obtenir une liste complète des excipients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- On dispose de peu d'information concernant la possibilité d'une hypersensibilité croisée entre l'itraconazole et d'autres antifongiques azolés, mais la prudence est de règle lorsqu'on prescrit ODAN ITRACONAZOLE à des patients qui présentent une hypersensibilité à d'autres agents azolés.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Insuffisance cardiaque congestive** : la solution orale ODAN ITRACONAZOLE (itraconazole) ne doit pas être administrée chez les patients présentant des signes d'une dysfonction ventriculaire telle que l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou ayant des antécédents d'ICC, sauf en cas de traitement d'une infection susceptible de mettre la vie en danger ou d'autres infections graves. Si des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive surviennent pendant l'administration de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE, on doit interrompre l'administration. Lors d'une administration par voie intraveineuse à des chiens anesthésiés et à des volontaires sains, on a observé un effet inotrope négatif (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [Tableau 1](#), Inhibiteurs calciques; [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Appareil cardiovasculaire**, Utilisation chez les patients atteints d'une maladie cardiaque sous-jacente; [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).
- **Interactions médicamenteuses** : L'administration concomitante d'un certain nombre de substrats du CYP3A4 et de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE est contre-indiquée. L'administration concomitante de médicaments métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et ODAN ITRACONAZOLE, un puissant inhibiteur du CYP3A4, entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut augmenter ou prolonger à la fois leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables de manière telle qu'une situation potentiellement grave pourrait survenir. Par exemple, des concentrations plasmatiques accrues de certains de ces médicaments peuvent entraîner une prolongation de l'intervalle QT et des tachyarythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes, un type d'arythmie potentiellement fatale. Les médicaments contre-indiqués sont énumérés dans le [Tableau 1](#) (voir [2 CONTREINDICATIONS](#) et [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#), [Tableau 4](#)).
- **Toxicité hépatique** : ODAN ITRACONAZOLE a été associée à de rares cas de toxicité hépatique grave, y compris des cas d'insuffisance hépatique et de mort. Certains de ces cas ne présentaient pas de maladie du foie préexistante ni d'autre état pathologique grave sous-jacent et certains sont apparus dès la première semaine de traitement. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique. Si des signes ou symptômes cliniques pouvant indiquer une dysfonction hépatique se manifestent, tels qu'anorexie, nausées, vomissements, ictère, fatigue, douleurs abdominales, urine foncée ou selles décolorées, il faut interrompre le traitement et effectuer des examens de la fonction hépatique. La continuation ou la reprise du traitement avec la solution orale ODAN ITRACONAZOLE est fortement déconseillée à moins qu'il ne s'agisse d'une situation grave ou pouvant menacer la vie et où les avantages escomptés l'emportent sur les risques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique** et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Lorsqu'un traitement par ODAN ITRACONAZOLE pourrait être indiqué, le type de microorganisme responsable de l'infection doit être isolé et identifié. Cependant, si le tableau clinique le justifie, le traitement peut être entrepris avant l'obtention des résultats des examens de laboratoire.

Pour obtenir une absorption optimale, il faut prendre la solution orale d'itraconazole sans aliments (on conseille aux patients d'éviter de manger pendant au moins 1 heure après la prise du médicament).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Candidose buccale : La posologie d'itraconazole en solution orale recommandée pour le traitement de la candidose buccale est de 200 mg par jour (20 mL de solution orale), en une prise ou en prises fractionnées; le traitement doit durer une ou deux semaines afin de réduire le risque de rechute.

Candidose œsophagienne : La posologie recommandée pour le traitement de la candidose œsophagienne est de 100 mg par jour (10 mL de solution orale) pendant au moins trois semaines. On doit poursuivre le traitement pendant une période de deux semaines après la disparition des symptômes. Des doses allant jusqu'à 200 mg par jour (20 mL de solution orale) peuvent être administrées en fonction de l'évaluation, par le médecin, de la réponse du patient au traitement.

Populations particulières

Enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour la population pédiatrique. ODAN ITRACONAZOLE ne doit pas être utilisée chez les enfants, à moins que les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques (voir [7.1 Populations particulières](#)).

Personnes âgées (> 65 ans)

On ne dispose que de données cliniques limitées sur l'utilisation d'ODAN ITRACONAZOLE chez les patients âgés. Il est conseillé d'utiliser la solution orale d'itraconazole chez ces patients uniquement s'il est établi que les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques. En général, il est recommandé de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, étant donné la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies et traitements médicamenteux concomitants chez ces patients.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi d'ODAN ITRACONAZOLE chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**; [10.3 Pharmacocinétique](#), **Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole oral chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'exposition à l'itraconazole pourrait être inférieure chez certains patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients, et un ajustement de la dose peut être envisagé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Fonction rénale**; [10.3 Pharmacocinétique](#), **Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

4.4 Administration

La solution doit être répartie dans toute la cavité buccale avant d'être avalée. Ne pas se rincer la bouche immédiatement après.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage avec ODAN ITRACONAZOLE n'a été signalé. Cependant, d'après les données de toxicité recueillies chez l'animal, on peut prévoir des troubles du système digestif ou du système nerveux central.

Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible à ce sujet concernant ODAN ITRACONAZOLE, les traitements de soutien habituels doivent être administrés au besoin.

Il a été signalé que l'itraconazole ne peut être éliminé par hémodialyse. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Forme pharmaceutique, concentration, composition conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Solution à 10 mg/mL	l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine, du sorbitol, du propylène glycol, de l'acide chlorhydrique, arôme de cerise, du saccharinate de sodium, de l'hydroxyde de sodium et de l'eau purifiée.

La solution orale d'ODAN ITRACONAZOLE (itraconazole) se présente sous forme de solution à 10 mg d'itraconazole par ml, à raison de 150 ml par flacon de verre ambré.

Un godet doseur est fourni avec la solution orale d'ODAN ITRACONAZOLE. Le godet doseur est inclus dans l'emballage pour mesurer avec précision la quantité de solution requise. ODAN ITRACONAZOLE doit être versée dans le godet, du côté où les graduations indiquent les volumes de dose (5 ml jusqu'à 30 ml, par incréments de 5 ml).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

La solution orale ODAN ITRACONAZOLE et les capsules ODAN ITRACONAZOLE ne sont pas mutuellement substituables. La solution orale ODAN ITRACONAZOLE est indiquée uniquement pour le traitement des candidoses oropharyngiennes et/ou œsophagiennes. L'efficacité de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE dans d'autres indications est inconnue. Les deux formes posologiques présentent des profils d'absorption différents (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Il est conseillé de surveiller la fonction hépatique des patients sous traitement continu pendant plus d'un mois et de ceux qui présenteraient des symptômes tels qu'anorexie, nausées, vomissements, fatigue, douleurs abdominales ou urine foncée. Si les tests se révèlent anormaux, il faut mettre fin au traitement.

En cas de candidose systémique, si on soupçonne la présence de souches de *Candida* résistantes au fluconazole, on ne peut présumer que ces souches seront sensibles à l'itraconazole; par conséquent, il est recommandé d'évaluer leur sensibilité avant d'instaurer un traitement par l'itraconazole (voir [15 MICROBIOLOGIE, Résistance et résistance croisée](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Parmi ses excipients, ODAN ITRACONAZOLE contient de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine, substance qui, dans une étude portant sur le pouvoir cancérogène, a provoqué des adénocarcinomes du gros intestin et du pancréas exocrine chez le rat. Ce phénomène ne s'est pas reproduit au cours d'une étude semblable menée chez la souris. La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), **Cancérogénicité** pour des renseignements sur les données obtenues avec l'itraconazole chez les animaux.

Appareil cardiovasculaire

Dysrythmies cardiaques

Des cas de dysrythmies cardiaques mettant la vie du patient en danger et des cas de mort subite se sont produits chez des patients traités par des médicaments comme la méthadone, le pimozide ou la quinidine en concomitance avec l'itraconazole et/ou d'autres inhibiteurs du CYP3A4. L'administration concomitante de ces médicaments avec l'itraconazole est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Tableau 4).

Utilisation chez les patients atteints d'une maladie cardiaque sous-jacente

ODAN ITRACONAZOLE a été associé à des cas signalés d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). Lors de la surveillance en postcommercialisation, l'insuffisance cardiaque a été rapportée plus fréquemment chez des patients recevant une dose quotidienne totale de 400 mg d'itraconazole que parmi ceux recevant des doses quotidiennes totales moins élevées. Ceci laisse entendre que le risque d'insuffisance cardiaque pourrait augmenter en fonction de la dose quotidienne totale d'itraconazole.

ODAN ITRACONAZOLE ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des signes de dysfonction ventriculaire telle que l'ICC ou des antécédents d'ICC, à moins que les avantages escomptés ne l'emportent nettement sur les risques.

L'évaluation des avantages et des risques doit prendre en considération des facteurs tels que la gravité de l'indication, le schéma posologique (p. ex. la dose quotidienne totale) et les facteurs de risque d'insuffisance cardiaque congestive de l'individu. Ces facteurs de risque comprennent les maladies cardiaques telles que la cardiopathie ischémique ou valvulaire, les pneumopathies marquées telles que la maladie pulmonaire obstructive chronique, l'insuffisance rénale et d'autres troubles œdémateux. Ces patients doivent être informés des signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et traités avec précaution. Ils doivent être surveillés au cours du traitement et, en cas d'apparition de signes ou symptômes d'ICC, on doit cesser le traitement par ODAN ITRACONAZOLE (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Un effet inotrope négatif a été démontré sous l'action de l'itraconazole. Lors d'une administration par voie intraveineuse à des chiens anesthésiés, on a observé un effet inotrope négatif proportionnel à la dose. Dans une étude d'itraconazole par injection chez des volontaires sains (n = 8), on a observé une diminution transitoire asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche en utilisant la tomographie par émission monophotonique synchronisée. Cette diminution a disparu avant la prochaine perfusion, 12 heures plus tard.

Les inhibiteurs calciques peuvent avoir des effets inotropes négatifs susceptibles de s'ajouter à ceux de l'itraconazole. De plus, l'itraconazole peut entraver le métabolisme des inhibiteurs calciques. On doit donc user de prudence lorsqu'on administre l'itraconazole avec des inhibiteurs calciques étant

donné le risque accru d'ICC. L'administration concomitante d'itraconazole et de la félodipine est contre-indiquée.

Des cas d'ICC, d'œdème périphérique et d'œdème pulmonaire ont été signalés pendant la période post-commercialisation chez des patients traités pour onychomycose et/ou des infections fongiques systémiques (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des effets indésirables, comme des étourdissements, des troubles visuels et une perte auditive, ont été rapportés pendant le traitement par ODAN ITRACONAZOLE; Ces effets indésirables peuvent nuire à la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Fonction oto-rhino-laryngologique

Perte auditive

On a signalé une perte auditive transitoire ou permanente chez des patients sous traitement par itraconazole. Parmi ces rapports, plusieurs font état d'une administration concomitante, et contre-indiquée, de quinidine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Bien qu'en général la perte auditive soit spontanément résolutive après l'arrêt du traitement, il est possible qu'elle persiste chez certains patients.

Fonctions hépatiques, biliaire et pancréatique

De rares cas de toxicité hépatique grave (y compris des cas d'insuffisance hépatique et des cas de mort) ont été observés avec le traitement par ODAN ITRACONAZOLE. Certains de ces cas ne présentaient pas de maladie du foie préexistante ni d'autre état pathologique grave sous-jacent et certains sont apparus dès la première semaine de traitement.

Chez les patients présentant un taux élevé ou anormal d'enzymes hépatiques ou qui sont atteints d'une affection hépatique évolutive, ou ceux ayant présenté une toxicité hépatique avec la prise d'autres médicaments, le traitement par ODAN ITRACONAZOLE est fortement déconseillé, sauf en cas de situation grave ou mettant leur vie en danger, où les avantages thérapeutiques attendus l'emportent sur les risques. Une surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée chez les patients ayant des antécédents d'anomalies de la fonction hépatique ou chez ceux qui ont manifesté une toxicité hépatique avec la prise d'autres médicaments, et doit être envisagée chez tous les patients recevant ODAN ITRACONAZOLE.

Si des signes ou des symptômes pouvant indiquer une dysfonction hépatique se manifestent, il faut interrompre le traitement immédiatement et effectuer des examens de la fonction hépatique. Ces signes et symptômes comprennent fatigue inhabituelle, anorexie, nausées et/ou vomissements, ictère, douleurs abdominales, urine foncée ou selles décolorées (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#), et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

L'itraconazole se fixe fortement aux protéines plasmatiques.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole oral chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients. Il est recommandé de surveiller étroitement les patients atteints d'insuffisance

hépatique traités par itraconazole. Dans un essai clinique mené auprès de patients atteints de cirrhose, la demi-vie terminale moyenne de l'itraconazole a été augmentée de 131 % et sa C_{max} moyenne a été réduite de 47 %. Lorsqu'on décide d'instaurer un traitement avec 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 portant sur l'administration d'une dose orale unique d'itraconazole, sous forme de capsules, à des patients atteints de cirrhose (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), **Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Système immunitaire

Utilisation chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ou chez le patient neutropénique

Des études sur les capsules d'itraconazole chez des patients neutropéniques et des patients atteints du sida ont indiqué que leurs concentrations plasmatiques d'itraconazole sont plus faibles que celles des sujets en bonne santé (en particulier dans le cas de patients achlorhydriques). En revanche, la biodisponibilité de la solution orale d'itraconazole s'est révélée satisfaisante chez les sidéens et indépendante du stade de l'infection par le VIH.

Lors d'une étude où huit individus infectés par le VIH ont été traités avec de la zidovudine à raison de $8 \pm 0,4$ mg/kg/jour avec ou sans administration de capsules d'itraconazole à 100 mg deux fois par jour, les résultats ont indiqué que la pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été affectée pendant l'administration concomitante des capsules d'itraconazole.

Surveillance et examens de laboratoire

À cause de la présence d'un métabolite actif, l'hydroxy-itraconazole, la surveillance des concentrations plasmatiques par des dosages biologiques indiquera des taux approximativement trois fois plus élevés que ceux qu'on obtiendrait par chromatographie liquide à haute pression, à moins d'adapter le solvant dans cette dernière méthode pour pouvoir détecter simultanément la molécule mère et son métabolite.

Il faut surveiller la fonction hépatique chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes ou ayant des antécédents d'hépatotoxicité avec d'autres médicaments. En outre, une telle surveillance serait à envisager pour tous les patients recevant un traitement avec la solution orale ODAN ITRACONAZOLE.

On a signalé une hypokaliémie chez quelques patients. Il faut donc surveiller les taux de potassium sérique chez les patients à risque pendant un traitement par l'itraconazole à doses élevées.

Système nerveux

En cas de survenue d'une neuropathie qui pourrait être attribuée à ODAN ITRACONAZOLE, on doit mettre fin au traitement.

Fonction rénale

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'exposition à l'itraconazole pourrait être inférieure chez certains patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque l'on administre ce médicament à cette population de patients, et un ajustement de la dose peut être envisagé (voir

10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Quelques cas d'hypokaliémie ayant été signalés, il faut surveiller le taux de potassium sérique chez les patients à risque recevant de fortes doses d'itraconazole.

L'itraconazole ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

Appareil respiratoire

Fibrose kystique

Chez des patients atteints de fibrose kystique, on a observé une variabilité des concentrations thérapeutiques d'ODAN ITRACONAZOLE à une dose de solution orale de 2,5 mg/kg deux fois par jour à l'état d'équilibre. Des concentrations à l'état d'équilibre de plus de 250 ng/mL ont été atteintes chez environ 50 % des sujets âgés de plus de 16 ans, mais chez aucun des patients âgés de moins de 16 ans. Si un patient ne répond pas au traitement par ODAN ITRACONAZOLE, une autre thérapie doit être envisagée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ODAN ITRACONAZOLE ne doit pas être administrée pendant la grossesse, sauf en cas de danger mortel, lorsque les avantages thérapeutiques escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. L'itraconazole a produit des effets tératogènes (malformations squelettiques importantes et malformations secondaires des tissus mous) chez la rate gravide recevant des doses élevées (40 mg/kg/jour, au moins cinq fois la dose maximale recommandée chez les êtres humains). Chez des souris gravides, l'itraconazole administré à forte dose (80 mg/kg/jour, au moins 10 fois la dose maximale recommandée chez les êtres humains) a provoqué des cas d'encéphalocèle et/ou de macroglossie.

L'information sur l'utilisation de l'itraconazole pendant la grossesse est limitée. Lors de la surveillance en post-commercialisation, des cas d'anomalies congénitales ont été rapportés. Ces cas comprenaient des malformations du squelette, des voies génito-urinaires et des appareils cardiovasculaire et oculaire, ainsi que des malformations chromosomiques et des polymalformations. On n'a pas établi de rapport causal avec ODAN ITRACONAZOLE.

Les femmes doivent éviter de devenir enceintes pendant le traitement par ODAN ITRACONAZOLE et pendant les deux mois suivant la fin du traitement. Les femmes en mesure de concevoir doivent toujours adopter une méthode contraceptive de barrière efficace en association avec d'autres méthodes de contraception, par exemple des contraceptifs oraux ou d'autres contraceptifs hormonaux (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'itraconazole passe dans le lait humain; il faut donc avertir les patientes de ne pas allaiter leur enfant pendant qu'elles prennent ODAN ITRACONAZOLE.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'efficacité et l'innocuité de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. La solution orale ODAN ITRACONAZOLE ne doit pas être utilisée chez les patients pédiatriques, à moins que les avantages

thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques. Les données cliniques sur l'utilisation de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE chez les patients pédiatriques sont limitées. Une étude pharmacocinétique de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE a néanmoins été réalisée chez 26 enfants âgés de six mois à 12 ans dont l'état exigeait un traitement antifongique par voie générale. L'itraconazole a été administré à raison de 5 mg/kg une fois par jour pendant deux semaines. Aucun événement indésirable grave et inattendu n'a été signalé (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Des études toxicologiques ont montré que l'itraconazole, administré chez le rat, peut produire une toxicité osseuse. Bien qu'une telle toxicité n'ait pas été signalée chez des patients adultes, l'effet à long terme de l'itraconazole chez l'enfant est inconnu (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : On ne dispose que de données cliniques limitées sur l'utilisation de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE chez les patients âgés. Il est conseillé d'utiliser la solution orale ODAN ITRACONAZOLE chez ces patients uniquement s'il est établi que les avantages thérapeutiques escomptés l'emportent sur les risques. En général, il est recommandé de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, étant donné la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie et de traitements médicamenteux concomitants chez ces patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

ODAN ITRACONAZOLE a été associé à de rares cas d'hépatotoxicité grave (y compris des cas d'insuffisance hépatique et de mort). Certains de ces patients n'avaient pas d'antécédents de troubles hépatiques ou de maladies sous-jacentes graves. Si on remarque l'apparition de signes ou de symptômes cliniques qui correspondent à ceux des troubles hépatiques, il faut interrompre le traitement et procéder à des examens de la fonction hépatique. Avant d'envisager la reprise du traitement, on doit réévaluer les risques et les avantages de l'utilisation de ODAN ITRACONAZOLE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Solution orale ODAN ITRACONAZOLE

Le profil d'événements indésirables de ODAN ITRACONAZOLE a été analysé chez 889 patients séropositifs au VIH ou immunodéprimés pour une autre raison. La solution orale avait été administrée pour traiter une candidose buccale ou œsophagienne. Les événements indésirables le plus souvent signalés ont été d'ordre gastro-intestinal. L'incidence totale des événements indésirables liés, possiblement ou directement, à l'utilisation de la solution orale d'itraconazole a été de 18,2 % au cours de la période comprenant le traitement et les 14 jours suivants. Le Tableau 3 reprend la liste des événements indésirables survenus à une fréquence égale ou supérieure à 1 %

dans toutes les études réalisées à l'échelle mondiale sur l'administration d'itraconazole dans les cas de candidose oropharyngienne et œsophagienne.

Tableau 3 : Incidence des événements indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients lors d'études internationales portant sur les candidoses oropharyngienne et œsophagienne, par système organique

Système/ événement indésirable	itraconazole n = 889
Affections gastro-intestinales	12,3 %
Nausées	5,3 %
Diarrhée	4,5 %
Vomissements	3,4 %
Douleurs abdominales	2,5 %
Affections de la peau et des annexes cutanées	2,4 %
Éruption cutanée	1,3 %
Système nerveux central et périphérique	1,7 %
Céphalées	1,1 %
Affections hépatobiliaires	1,3 %
Organes sensoriels	1,1 %
Altération du goût	1,0 %
Ensemble de l'organisme	1,0 %

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les événements indésirables observés lors de la surveillance postcommercialisation à l'échelle mondiale (pour les trois préparations d'itraconazole, soit les capsules, la solution orale et itraconazole IV) comprennent notamment les événements suivants :

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème, pyrexie, œdème généralisé, œdème du visage, douleur thoracique, douleur, fatigue, frissons

Affections hématologiques et du système lymphatique : granulocytopénie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie

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

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, perte auditive transitoire ou permanente

Affections endocriniennes : pseudo-aldostéronisme

Affections oculaires : troubles de la vue, y compris vision trouble et diplopie

Affections gastro-intestinales : pancréatite, douleurs abdominales, vomissements, dyspepsie, nausées, diarrhée, constipation, dysgueusie, trouble gastro-intestinal, flatulence

Affections hépatobiliaires : hépatotoxicité grave (y compris quelques cas mortels d'insuffisance hépatique aiguë), hépatite, augmentations réversibles du taux d'enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale, insuffisance hépatique, hyperbilirubinémie, ictère

Affections du système immunitaire : maladie sérique, œdème de Quincke, réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes et allergiques, hypersensibilité

Infections et infestations : sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, rhinite

Investigations : créatine phosphokinase sanguine augmentée, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, lactico-déshydrogénase sanguine augmentée, urée sanguine augmentée, gammaglutamyltransférase augmentée, enzyme hépatique augmentée, analyse d'urine anormale

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

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, arthralgie

Affections du système nerveux : neuropathie périphérique, paresthésie, hypoesthésie, céphalées, étourdissements, somnolence, tremblements

Affections psychiatriques : état confusionnel

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

Affections des organes de reproduction et du sein : troubles menstruels, dysfonction érectile

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : œdème pulmonaire, dyspnée, dysphonie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, exanthème pustuleux aigu généralisé, érythème polymorphe, dermatite exfoliatrice, vasculite leucocytoclasique, urticaire, alopecie, photosensibilité, éruption cutanée, prurit, éruption érythémateuse, hyperhidrose

Affections vasculaires : hypertension, hypotension

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- La solution orale ODAN ITRACONAZOLE est un inhibiteur puissant du CYP3A4 et un inhibiteur de la glycoprotéine P. L'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, causée par leur coadministration avec l'itraconazole, peut augmenter ou prolonger à la fois leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables de manière telle qu'une situation potentiellement grave pourrait survenir. La coadministration de certains substrats du CYP3A4 et de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE est contre-indiquée. Par exemple, l'augmentation des concentrations plasmatiques de certains de ces médicaments peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT et des tachyarythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes, une arythmie potentiellement mortelle. Les médicaments dont l'administration est contre-indiquée en concomitance avec la solution orale ODAN ITRACONAZOLE sont énumérés ci-dessous.
 - Méthadone, disopyramide, dronédarone, quinidine, ticagrélor, apixaban, rivaroxaban, isavuconazole, alcaloïdes de l'ergot, tels que la dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine) et l'ergotamine, irinotécan, vénétoclax (pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphome à petits lymphocytes, durant la phase d'instauration et d'augmentation graduelle de la dose), lurasidone, pimozide, triazolam, asunaprévir (avec adjuvant), fêlodipine, ivabradine, ranolazine, éplérénone, dompéridone, naloxéol, lomitapide, lovastatine, simvastatine, fésotérodine (chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée à grave ou hépatique modérée à grave), solifénacine (chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ou hépatique modérée à grave), élériptan, colchicine (chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique) et éliglustat.
- Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), Tableau 1; [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'itraconazole est fortement susceptible d'interagir avec d'autres médicaments. Les différents types d'interactions et les recommandations générales qui y sont associées sont décrits ci-dessous. De plus, une liste d'exemples de médicaments pouvant interagir avec l'itraconazole, organisée par classes pharmacologiques (afin d'en faciliter la consultation), est présentée au Tableau 4.

L'itraconazole est principalement métabolisé par le CYP3A4. Les autres substances qui empruntent cette voie métabolique ou modifient l'activité du CYP3A4 peuvent influencer sur le profil pharmacocinétique de l'itraconazole. La coadministration d'itraconazole avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut réduire la biodisponibilité de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole à un point tel que l'efficacité peut être réduite. La coadministration avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut augmenter la biodisponibilité de l'itraconazole et entraîner une amplification ou une prolongation des effets pharmacologiques de l'itraconazole.

L'itraconazole et son métabolite majeur, l'hydroxy-itraconazole, sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4. L'itraconazole est un inhibiteur de la glycoprotéine P et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), des protéines de transport des médicaments. L'itraconazole peut inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et peut aussi inhiber le transport des médicaments par la glycoprotéine P et/ou par la BCRP, ce qui peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments et/ou de leurs métabolites actifs lorsqu'ils sont administrés avec l'itraconazole. Ces concentrations plasmatiques élevées pourraient intensifier ou prolonger à la fois les effets thérapeutiques et indésirables de ces médicaments. Avec certains médicaments, la coadministration d'itraconazole peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du médicament ou de son fragment actif, ce qui peut se traduire par une baisse d'efficacité du médicament.

Après l'arrêt du traitement médical par l'itraconazole, les concentrations plasmatiques diminuent et tombent sous la limite de détection en 7 à 14 jours, dépendant de la dose et de la durée du traitement. Chez les patients atteints de cirrhose hépatique ou chez les sujets qui reçoivent un inhibiteur du CYP3A4, la baisse des concentrations plasmatiques est plus lente. Il est particulièrement important d'en tenir compte lors de l'instauration d'un traitement par des médicaments dont le métabolisme est affecté par l'itraconazole.

Les recommandations générales suivantes s'appliquent, à moins d'indication contraire dans le Tableau 4.

- « **CONTRE-INDIQUÉ** » : Le médicament ne doit, en aucune circonstance, être administré avec l'itraconazole. Cette recommandation s'applique :
 - o aux substrats du CYP3A4 qui, lorsque leurs concentrations plasmatiques sont accrues, peuvent amplifier ou prolonger les effets thérapeutiques et/ou indésirables à un point tel qu'une situation potentiellement grave pourrait survenir (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- « **NON RECOMMANDÉ** » : Il est recommandé d'éviter l'emploi du médicament, à moins que les bienfaits thérapeutiques l'emportent sur les risques potentiellement accrus. Si la coadministration ne peut être évitée, il est recommandé de surveiller l'état clinique du patient et d'adapter la posologie de l'itraconazole et/ou du médicament coadministré, si cela est jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Cette recommandation s'applique:
 - o aux inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4. L'administration de ces médicaments est déconseillée à compter de deux semaines avant et durant le traitement par l'itraconazole.
 - o aux substrats du CYP3A4, de la glycoprotéine P ou de la BCRP pour lesquels une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques expose le patient à un risque important. L'administration de ces médicaments est déconseillée durant le traitement par l'itraconazole et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement.

- « **UTILISER AVEC PRUDENCE** » : Une surveillance étroite est recommandée lorsque le médicament est administré en concomitance avec l'itraconazole. En cas de coadministration, il est recommandé de surveiller le patient de près et d'adapter la posologie de l'itraconazole et/ou du médicament coadministré, si cela est jugé nécessaire. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques, le cas échéant. Cette recommandation s'applique :
 - o aux inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4;

- o aux substrats du CYP3A4, de la glycoprotéine P ou de la BCRP pour lesquels une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques expose le patient à un risque d'importance sur le plan clinique.

La liste d'exemples de médicaments pouvant interagir avec la solution orale ODAN ITRACONAZOLE présentée dans le tableau ci-dessous n'est pas exhaustive et par conséquent, il faut consulter la monographie de chaque médicament coadministré avec l'itraconazole pour obtenir les renseignements relatifs aux voies métabolique et d'interaction ainsi qu'aux risques et aux mesures particulières à prendre dans les cas d'administration concomitante. La sélection des médicaments figurant dans ce tableau repose sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou encore sur des interactions possibles compte tenu du mécanisme d'interaction. Cette liste n'est pas exhaustive.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 4 : Exemples de médicaments pouvant interagir avec la solution orale ODAN ITRACONAZOLE

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
Alpha-bloquants		
Alfuzosine Silodosine Tamsulosine	Alfuzosine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Silodosine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Tamsulosine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	NON RECOMMANDÉES au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'alfuzosine, la silodosine ou la tamsulosine ⁴ .
Analgésiques		
Alfentanil Buprénorphine (i.v.et sublinguale) Oxycodone Sufentanil	Alfentanil, ASC (↑↑ à ↑↑↑↑) ² Buprénorphine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Oxycodone, C _{max} ↑, ASC ↑↑ Augmentation des concentrations du sufentanil (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'analgésique ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'alfentanil, de buprénorphine, d'oxycodone ou de sufentanil.
Fentanyl	Fentanyl i.v., ASC (↑↑) ² Augmentation des concentrations du fentanyl lorsqu'administré sous d'autres formes (ampleur inconnue) ^{2,3}	NON RECOMMANDÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au fentanyl ⁴ .
Méthadone	(R)-méthadone, C _{max} (↑), ASC (↑) ²	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la méthadone et pouvant mettre la vie du patient en danger, p. ex. dépression respiratoire, prolongation de l'intervalle QT et TdP.

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
Antiarythmiques		
Digoxine	Digoxine, C _{max} ↑, ASC ↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la digoxine. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de digoxine ⁴ .
Disopyramide	Augmentation des concentrations du disopyramide (↑↑) ^{2,3}	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au disopyramide, p. ex. arythmies graves, y compris des TdP.
Dronédarone	Dronédarone, C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la dronédarone, p. ex. prolongation de l'intervalle QT et décès d'origine cardiovasculaire.
Quinidine	Quinidine, C _{max} ↑, ASC ↑↑	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la quinidine, p. ex. prolongation de l'intervalle QT, TdP, hypotension, confusion et délire.
Antibactériens		
Ciprofloxacine Érythromycine	Itraconazole, C _{max} ↑, ASC ↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole.
Clarithromycine	Augmentation des concentrations de la clarithromycine (ampleur inconnue) ^{2,3} Itraconazole, C _{max} ↑, ASC ↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou à la clarithromycine ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole et/ou de la clarithromycine.
Isoniazide Rifampicine	Isoniazide : concentrations de l'itraconazole (↓↓↓) ^{2,3} Rifampicine : itraconazole, ASC ↓↓↓	NON RECOMMANDÉS à compter de 2 semaines avant et au cours d'un traitement par l'itraconazole. L'efficacité de l'itraconazole pourrait être réduite.
Rifabutine	Augmentation des concentrations de la rifabutine (ampleur inconnue) ^{2,3} Itraconazole : C _{max} ↓↓, ASC ↓↓	NON RECOMMANDÉE à compter de 2 semaines avant et durant un traitement par l'itraconazole, puis pendant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement. L'efficacité de l'itraconazole pourrait être réduite, et le risque de réactions indésirables associées à la rifabutine pourrait être accru ⁴ .

Anticoagulants et antiplaquettaires		
Vorapaxar	Vorapaxar, C _{max} (↑), ASC (↑) ²	NON RECOMMANDÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au vorapaxar ⁴ .
Édoxaban	Édoxaban C _{max} (↑), ASC (↑) ²	NON RECOMMANDÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'édoxaban ⁴ . Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée, il est recommandé de réduire la dose d'édoxaban.
Coumarines (p. ex. warfarine) Cilostazol	Augmentation des concentrations des coumarines (p. ex. warfarine) (ampleur inconnue) ^{2,3} Cilostazol, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées aux coumarines ou au cilostazol. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de coumarines ou de cilostazol ⁴ .
Dabigatran	Dabigatran, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au dabigatran. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de dabigatran ⁴ .
Ticagrélor	Ticagrélor, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au ticagrélor, p. ex. saignements.
Apixaban Rivaroxaban	Apixaban, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Rivaroxaban, C _{max} (↑), ASC (↑ à ↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'apixaban ou au rivaroxaban ⁴ .
Anticonvulsivants		
Carbamazépine	Concentrations de la carbamazépine (↑) ^{2,3} Concentrations de l'itraconazole (↓↓) ^{2,3}	NON RECOMMANDÉE à compter de 2 semaines avant et durant le traitement par l'itraconazole, puis pendant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement. L'efficacité de l'itraconazole pourrait être réduite, et le risque de réactions indésirables associées à la carbamazépine pourrait être accru ⁴ .
Phénobarbital Phénytoïne	Phénobarbital : concentrations de l'itraconazole (↓↓↓) ^{2,3} Phénytoïne : itraconazole, ASC ↓↓↓	NON RECOMMANDÉS à compter de 2 semaines avant et durant le traitement par l'itraconazole. L'efficacité de l'itraconazole pourrait être réduite.

Antidiabétiques		
Répaglinide Saxagliptine	Répaglinide, C _{max} ↑, ASC ↑ Saxagliptine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au répaglinide ou à la saxagliptine. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de répaglinide ou de saxagliptine ⁴ .
Anthelminthiques, antifongiques et antiprotozoaires		
Quinine	Quinine, C _{max} ↔, ASC ↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la quinine ⁴ . Consulter la monographie pour connaître les mesures particulières à prendre.
Isavuconazole	Isavuconazole C _{max} (↔), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'isavuconazole telles que des effets indésirables hépatiques, des réactions d'hypersensibilité, une toxicité embryofœtale et des troubles cardiaques, y compris un raccourcissement de l'intervalle QTc.
Praziquantel	Praziquantel, C _{max} (↑↑), ASC (↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au praziquantel. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de praziquantel ⁴ .
Antihistaminiques		
Bilastine Ébastine Rupatadine	Bilastine, C _{max} (↑↑), ASC (↑) ² Ébastine, C _{max} ↑↑, ASC ↑↑↑ Augmentation des concentrations de la rupatadine (↑↑↑↑) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la bilastine, à l'ébastine ou à la rupatadine ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de bilastine, d'ébastine ou de rupatadine.
Antimigraineux		
Élériptan	Élériptan, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. L'administration concomitante d'élériptan et de ODAN ITRACONAZOLE peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques d'élériptan et causer des événements indésirables graves

Alcaloïdes de l'ergot (p. ex. dihydroergotamine, ergométrine (ergonovine), ergotamine)	Augmentation des concentrations des alcaloïdes de l'ergot (ampleur inconnue) ^{2,3}	CONTRE-INDIQUÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées aux alcaloïdes de l'ergot, p. ex. ergotisme.
Antinéoplasiques		
Bortézomib Brentuximab védotine Busulfan Erlotinib Géfitinib Imatinib Ixabépilone Nintédanib Pémigatinib Ponatinib Ruxolitinib Sonidégib Trétinoïne (orale) Vandétanib	Bortézomib, ASC (↑) ² Brentuximab védotine, ASC (↑) ² Busulfan, C _{max} ↑, ASC ↑ Erlotinib, C _{max} (↑↑), ASC (↑) ² Géfitinib, C _{max} ↑, ASC ↑ Imatinib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Ixabépilone, C _{max} (↔), ASC (↑) ² Nintédanib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Pémigatinib, C _{max} ↑, ASC ↑ Ponatinib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Ruxolitinib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Sonidégib, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Trétinoïne, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Vandétanib, C _{max} ↔, ASC ↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au médicament antinéoplasique ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de l'antineoplasique.
Idélalisib	Idélalisib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Augmentation des concentrations sériques de l'itraconazole (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou à l'idélalisib ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole et/ou d'idélalisib.
Axitinib Bosutinib Cabazitaxel Cabozantinib Céritinib Cobimétinib Crizotinib Dabrafénib Dasatinib Docétaxel Entrectinib Glasdégib Ibrutinib	Axitinib, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Bosutinib, C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑) ² Cabazitaxel, C _{max} (↔), ASC (↔) ² Cabozantinib C _{max} (↔), ASC (↑) ² Céritinib, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Cobimétinib, C _{max} ↑↑, ASC ↑↑↑ Crizotinib, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Dabrafénib, ASC (↑) ² Dasatinib, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Docétaxel, ASC (↔ à ↑↑) ² Entrectinib, C _{max} ↑, ASC ↑↑↑ Glasdégib, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Ibrutinib, C _{max} (↑↑↑↑), ASC (↑↑↑↑) ² Lapatinib, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	NON RECOMMANDÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au médicament antinéoplasique ⁴ . Commentaire additionnel : Dans le cas du cabazitaxel, même si la variation des paramètres pharmacocinétiques n'était pas statistiquement significative, une grande variabilité des résultats a été observée dans une étude d'interactions médicamenteuses à faible dose avec le kétoconazole.

Lapatinib Nilotinib Olaparib Pazopanib Sunitinib Talazoparib Trabectédine Trastuzumab emtansine Alcaloïdes de la pervenche	Nilotinib, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Olaparib, C _{max} ↑, ASC ↑↑ Pazopanib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Sunitinib, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Talazoparib C _{max} ↑, ASC ↑ Trabectédine, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Augmentation des concentrations du trastuzumab emtansine (ampleur inconnue) ^{2,3} Augmentation des concentrations des alcaloïdes de la pervenche (ampleur inconnue) ^{2,3}	Pour ce qui est de l'entrectinib, consulter la monographie pour connaître les mesures particulières à prendre. Pour ce qui est de l'ibrutinib, consulter la monographie pour connaître les mesures particulières à prendre.
Régorafénib	Régorafénib, ASC (↓↓ estimée à partir du fragment actif) ²	NON RECOMMANDÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. L'efficacité du régorafénib pourrait être réduite.
Irinotécan	Augmentation des concentrations de l'irinotécan et de son métabolite actif (ampleur inconnue) ^{2,3}	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'irinotécan, p. ex. diarrhée et myélosuppression pouvant mettre la vie du patient en danger.
Vénétoclax	Vénétoclax C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphome à petits lymphocytes, durant la phase d'instauration et d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax. NON RECOMMANDÉ dans les autres cas au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement ⁴ .
Antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques		
Alprazolam Aripiprazole Brotizolam Buspirone Halopéridol Midazolam (i.v.)	Alprazolam, C _{max} ↔, ASC ↑↑ Aripiprazole, C _{max} ↑, ASC ↑ Brotizolam, C _{max} ↔, ASC ↑↑ Buspirone, C _{max} ↑↑↑↑, ASC ↑↑↑↑ Halopéridol, C _{max} ↑, ASC ↑ Augmentation des concentrations du midazolam (i.v.) ↑↑ ³	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au médicament antipsychotique, anxiolytique ou hypnotique ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de ces médicaments.

Pérosspirone	Pérosspirone, C _{max} ↑↑↑, ASC ↑↑↑	
Quétiapine	Quétiapine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	
Rameltéon	Rameltéon, C _{max} (↑), ASC (↑) ²	
Rispéridone	Augmentation des concentrations de la rispéridone ↑ ³	
Zopiclone	Zopiclone, C _{max} ↑, ASC ↑	

Antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques (suite)		
Lurasidone	Lurasidone, C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la lurasidone, p. ex. hypotension, collapsus circulatoire, symptômes extrapyramidaux graves, crises convulsives.
Pimozide	Pimozide, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au pimozide, p. ex. arythmies cardiaques possiblement associées à une prolongation de l'intervalle QT et à des TdP.
Triazolam	Triazolam, C _{max} ↑ à ↑↑, ASC ↑↑ à ↑↑↑	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au triazolam, p. ex. crises convulsives, dépression respiratoire, œdème de Quincke, apnée et coma.
Antiviraux		
Asunaprévir (avec adjuvant)	Asunaprévir, C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ , consulter la monographie de produit du médicament antiviral pour les mesures particulières à prendre.
Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)	Augmentation des concentrations du ténofovir (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , cependant, consulter la monographie du médicament antiviral pour connaître les mesures particulières à prendre.
Cobicistat	Augmentation des concentrations du cobicistat (ampleur inconnue) ^{2,3} Augmentation des concentrations de l'itraconazole (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole.

Antiviraux (suite)		
Daclatasvir	Daclatasvir, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au daclatasvir ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de daclatasvir.
Darunavir (avec adjuvant) Fosamprénavir (potentialisé par le ritonavir)	Darunavir potentialisé par le ritonavir : itraconazole, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Fosamprénavir potentialisé par le ritonavir : itraconazole, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole.
Elvitégravir (avec adjuvant)	Elvitégravir, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Augmentation des concentrations de l'itraconazole (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou à l'elvitégravir (potentialisé par le ritonavir) ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole; consulter la monographie de l'elvitégravir pour connaître les mesures particulières à prendre.
Éfavirenz Névirapine	Éfavirenz : itraconazole, C _{max} ↓, ASC ↓ Névirapine : itraconazole, C _{max} ↓, ASC ↓↓	NON RECOMMANDÉS à compter de 2 semaines avant et durant le traitement par l'itraconazole. L'efficacité de l'itraconazole pourrait être réduite.
Elbasvir/Grazoprévir	Elbasvir C _{max} (↔), ASC (↑) ² Grazoprévir C _{max} (↔), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées aux médicaments coadministrés ⁴ . Consulter la monographie de l'association elbasvir/grazoprévir pour connaître les mesures particulières à prendre.
Glécaprévir/Pibrentasvir	Glécaprévir C _{max} (↑↑), ASC (↑↑ à ↑↑↑) ² Pibrentasvir C _{max} (↔ à ↑), ASC (↔ à ↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées aux médicaments coadministrés ⁴ . Consulter la monographie de l'association glécaprévir/pibrentasvir pour connaître les mesures particulières à prendre.
Indinavir	Concentrations de l'itraconazole ↑ ³ Indinavir, C _{max} ↔, ASC ↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou à l'indinavir ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole et/ou d'indinavir.

Antiviraux (suite)		
Maraviroc	Maraviroc, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de maraviroc.
Ritonavir	Itraconazole, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Ritonavir, C _{max} (↔), ASC (↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou au ritonavir ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole; consulter la monographie du ritonavir pour connaître les mesures particulières à prendre.
Saquinavir	Saquinavir (sans adjuvant), C _{max} ↑↑, ASC ↑↑↑ Itraconazole (coadministré avec saquinavir et un adjuvant), C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou au saquinavir ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole; consulter la monographie du saquinavir pour connaître les mesures particulières à prendre.
Bêta-bloquants		
Nadolol	Nadolol, C _{max} ↑↑, ASC ↑↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au nadolol ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de nadolol.
Inhibiteurs calciques		
Diltiazem	Augmentation des concentrations du diltiazem et de l'itraconazole (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'itraconazole et/ou au diltiazem ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'itraconazole et/ou de diltiazem.
Féلودipine	Féلودipine, C _{max} ↑↑↑, ASC ↑↑↑	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la dihydropyridine, p. ex. hypotension et œdème périphérique.
Autres dihydropyridines Vérapamil	Augmentation des concentrations de la dihydropyridine (ampleur inconnue) ^{2,3} Augmentation des concentrations du vérapamil (ampleur inconnue) ^{2,3}	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la dihydropyridine ou au vérapamil ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de dihydropyridine ou de vérapamil.

Exemples de médicaments par classe pharmacologique	Effet prévu ou potentiel sur les concentrations du médicament (voir les notes explicatives à la fin du tableau)	Commentaire clinique (voir la définition des codes ci-dessus)
Médicaments cardiovasculaires		
Aliskirène Riociguat Sildénafil (hypertension pulmonaire) Tadalafil (hypertension pulmonaire)	Aliskirène, C _{max} ↑↑↑, ASC ↑↑↑ Riociguat, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Augmentation des concentrations du sildénafil ou du tadalafil (l'ampleur de l'augmentation est inconnue, mais elle pourrait être plus importante que celle qui figure dans la catégorie Médicaments urologiques) ^{2,3}	NON RECOMMANDÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement ⁴ . Risque accru de réactions indésirables associées au médicament cardiovasculaire.
Bosentan Guanfacine	Bosentan, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Guanfacine, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au bosentan ou à la guanfacine ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de bosentan ou de guanfacine.
Ivabradine	Ivabradine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'ivabradine, p. ex. fibrillation auriculaire, bradycardie, arrêt sinusal et bloc cardiaque.
Ranolazine	Ranolazine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la ranolazine, p. ex. prolongation de l'intervalle QT et insuffisance rénale.
Contraceptifs ¹		
DiénoGEST Ulipristal	DiénoGEST, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Ulipristal, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au contraceptif ⁴ . Consulter la monographie du diénoGEST ou de l'ulipristal pour connaître les mesures particulières à prendre.
Diurétiques		
Éplérénone	Éplérénone, C _{max} (↑), ASC (↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'éplérénone, p. ex. hyperkaliémie et hypotension.

Médicaments gastro-intestinaux		
Aprépitant Lopéramide Nétupitant	Aprépitant, ASC (↑↑↑) ² Lopéramide, C _{max} ↑↑, ASC ↑↑ Nétupitant C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'aprépitant ⁴ , au lopéramide ⁴ ou au nétupitant ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'aprépitant ou de lopéramide. Se référer à la monographie du nétupitant pour connaître les mesures précises à prendre.
Dompéridone	Dompéridone, C _{max} ↑↑, ASC ↑↑	CONTRE-INDIQUÉE au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la dompéridone, p. ex. arythmies ventriculaires graves et décès subit d'origine cardiaque.
Naloxégol	Naloxégol, C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au naloxégol, p. ex. symptômes de sevrage des opioïdes.
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Diminution de la colonisation par <i>S. boulardii</i> (ampleur inconnue)	NON RECOMMANDÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. L'efficacité de <i>S. boulardii</i> pourrait être réduite.
Immunosuppresseurs		
Budésonide Ciclésionide Cyclosporine Dexaméthasone Fluticasone	Budésonide (inhalation), C _{max} ↑, ASC ↑↑ Augmentation des concentrations du budésonide (autres formes) (ampleur inconnue) ^{2,3} Ciclésionide (inhalation), C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Augmentation des concentrations de la cyclosporine (i.v.) ↔ à ↑ ³ Augmentation des concentrations de la cyclosporine (autres formes) (ampleur inconnue) ^{2,3} Dexaméthasone, C _{max} ↔ (i.v.) ↑ (orale), ASC ↑↑ (i.v., orale) Augmentation des concentrations de la fluticasone (inhalation) ↑↑ ³ Augmentation des concentrations de la fluticasone (nasale) (↑) ^{2,3} Méthylprednisolone (orale), C _{max} ↑ à ↑↑, ASC ↑↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'immunosuppresseur ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de l'immunosuppresseur.

Méthylprednisolone	Méthylprednisolone (i.v.), ASC ↑↑ Augmentation des concentrations du tacrolimus (i.v.) ↑ ³	
Tacrolimus	Tacrolimus (oral), C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	
Temsirolimus	Temsirolimus (i.v.), C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	
Évérolimus	Évérolimus, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑↑) ²	NON RECOMMANDÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole ⁴ et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'évérolimus ou au sirolimus.
Sirolimus (rapamycine)	Sirolimus, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑↑) ²	
Régulateurs du métabolisme des lipides		
Atorvastatine	Atorvastatine, C _{max} ↔ à ↑↑, ASC ↑ à ↑↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'atorvastatine ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'atorvastatine.
Lomitapide	Lomitapide, C _{max} (↑↑↑↑), ASC (↑↑↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au lomitapide, p. ex. hépatotoxicité et réactions gastro-intestinales graves.
Lovastatine	Lovastatine, C _{max} ↑↑↑↑, ASC ↑↑↑↑	CONTRE-INDIQUÉES au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la lovastatine ou à la simvastatine, p. ex. myopathie, rhabdomyolyse et anomalies des enzymes hépatiques.
Simvastatine	Simvastatine, C _{max} ↑↑↑↑, ASC ↑↑↑↑	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens		
Méloxicam	Méloxicam, C _{max} ↓↓, ASC ↓	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la baisse d'efficacité du méloxicam. Il pourrait être nécessaire d'adapter la dose de méloxicam.

Médicaments respiratoires		
Salmétérol	Salmétérol, C _{max} (↑), ASC (↑↑↑↑) ²	NON RECOMMANDÉ au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au salmétérol ⁴ .
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques et apparentés		
Réboxétine Venlafaxine	Réboxétine, C _{max} (↔), ASC (↑) ² Venlafaxine, C _{max} (↑), ASC (↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la réboxétine ou à la venlafaxine ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de réboxétine ou de venlafaxine.
Médicaments urologiques		
Darifénacine Vardénafil	Darifénacine, C _{max} (↑↑↑), ASC (↑↑↑ à ↑↑↑↑) ² Vardénafil, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑↑) ²	NON RECOMMANDÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la darifénacine ou au vardénafil ⁴ .
Dutastéride Imidafénacine Oxybutynine Sildénafil (dysfonction érectile) Tadalafil (dysfonction érectile et hyperplasie bénigne de la prostate) Toltérodine	Augmentation des concentrations du dutastéride (ampleur inconnue) ^{2,3} Imidafénacine, C _{max} ↑, ASC ↑ Augmentation des concentrations de l'oxybutynine ↑ ³ Sildénafil, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑ à ↑↑↑↑) ² Tadalafil, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ² Toltérodine, C _{max} (↑ à ↑↑), ASC (↑↑) ² chez les ML par la voie du CYP2D6	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au médicament urologique ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose du médicament urologique. Consulter la monographie du dutastéride pour connaître les mesures particulières à prendre. (En ce qui concerne le sildénafil et le tadalafil, voir aussi les catégories Médicaments cardiovasculaires et Médicaments divers et autres substances du présent tableau.)
Fésotérodine	Fésotérodine, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉE chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave ou une insuffisance hépatique modérée à grave au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la fésotérodine, p. ex. effets anticholinergiques graves. UTILISER AVEC PRUDENCE chez les autres patients : surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la fésotérodine ⁴ . Il pourrait

		être nécessaire de réduire la dose de fésotérodine.
Solifénacine	Solifénacine, C _{max} (↑), ASC (↑↑) ²	CONTRE-INDIQUÉ chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ou une insuffisance hépatique modérée à grave au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à la solifénacine, p. ex. effets anticholinergiques et prolongation de l'intervalle QT. UTILISER AVEC PRUDENCE chez les autres patients, surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la solifénacine ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de solifénacine.
Médicaments divers et autres substances		
Alitrétinoïne (orale) Cabergoline Cannabinoïdes Cinacalcet	Alitrétinoïne, C _{max} (↑), ASC (↑) ² Cabergoline, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Augmentation des concentrations des cannabinoïdes, ampleur inconnue, mais probablement (↑↑) ² Cinacalcet, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'alitrétinoïne, à la cabergoline, aux cannabinoïdes ou au cinacalcet. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'alitrétinoïne, de cabergoline, de cannabinoïdes ou de cinacalcet ⁴ .
Éliglustat	MR par la voie du CYP2D6 : éliglustat, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Des augmentations plus importantes sont à prévoir chez les MI et les ML par la voie du CYP2D6 et lors de l'administration concomitante avec un inhibiteur du CYP2D6.	CONTRE-INDIQUÉ chez les MR par la voie du CYP2D6 qui reçoivent un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6 et chez les MI et les ML par la voie du CYP2D6 au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement. Risque accru de réactions indésirables associées à l'éliglustat, p. ex. prolongation de l'intervalle PR ou QTc et/ou de la durée du complexe QRS, et arythmies cardiaques. UTILISER AVEC PRUDENCE chez les MR par la voie du CYP2D6, surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'éliglustat ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'éliglustat.

Médicaments divers et autres substances (suite)		
Alcaloïdes de l'ergot	Augmentation des concentrations des alcaloïdes de l'ergot (ampleur inconnue) ^{2,3}	CONTRE-INDIQUÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées aux alcaloïdes de l'ergot, p. ex. ergotisme (voir aussi la catégorie Antimigraineux du présent tableau).
Galantamine	Galantamine C _{max} (↑), ASC (↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à la galantamine ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de galantamine.
Ivacaftor	Ivacaftor, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées à l'ivacaftor ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'ivacaftor.
Lumacaftor/ivacaftor	Ivacaftor, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑) ² Lumacaftor, C _{max} (↔), ASC (↔) ² Diminution des concentrations de l'itraconazole, ampleur inconnue, mais probablement ↓↓↓	NON RECOMMANDÉS à compter de 2 semaines avant et durant un traitement par l'itraconazole, puis pendant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement. L'efficacité de l'itraconazole pourrait être réduite, et le risque de réactions indésirables associées à l'ivacaftor pourrait être accru ⁴ .
Antagonistes des récepteurs de la vasopressine		
Conivaptan	Conivaptan, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑↑) ²	NON RECOMMANDÉS au cours d'un traitement par l'itraconazole et durant les 2 semaines suivant l'arrêt de ce traitement. Risque accru de réactions indésirables associées au conivaptan et au tolvaptan ⁴ .
Tolvaptan	Tolvaptan, C _{max} (↑↑), ASC (↑↑↑) ²	
Mozavaptan	Mozavaptan, C _{max} ↑, ASC ↑↑	UTILISER AVEC PRUDENCE , surveiller la manifestation de réactions indésirables associées au mozavaptan ⁴ . Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de mozavaptan.

i.v. : intraveineux; MR : métaboliseurs rapides; MI : métaboliseurs intermédiaires, ML : métaboliseurs lents; TdP : torsades de pointes

Remarque :

Augmentation moyenne :

↑ : < 100 % (soit < 2 fois)

↑↑ : 100-400 % (soit ≥ 2 fois à < 5 fois)

↑↑↑ : 400-900 % (soit ≥ 5 fois à < 10 fois)

↑↑↑↑ : ≥ 10 fois

Diminution moyenne :

↓ : < 40 %

↓↓ : 40-80 %

↓↓↓ : > 80 %

Aucun effet : ↔

Dans la colonne de l'effet (colonne du centre), le nom de la molécule mère est indiqué, même si l'effet est associé au fragment actif ou au métabolite actif d'un promédicament.

1. Les inhibiteurs du CYP3A4 (y compris l'itraconazole) peuvent augmenter les concentrations systémiques d'hormones contraceptives.
2. Dans le cas des médicaments pour lesquels les flèches sont entre parenthèses, l'évaluation repose sur le mécanisme d'interaction et les renseignements cliniques portant sur les interactions médicamenteuses avec le kétoconazole ou avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 et/ou des inhibiteurs de la glycoprotéine P ou de la BCRP, les techniques de modélisation, les rapports de cas et/ou les données *in vitro*. Dans le cas des autres médicaments, l'évaluation repose sur les renseignements cliniques portant sur les interactions médicamenteuses avec l'itraconazole.
3. On ne disposait pas de paramètres pharmacocinétiques.
4. Pour obtenir les renseignements sur les réactions indésirables associées aux médicaments, veuillez consulter la monographie correspondante.

9.5 Interactions médicament-aliment

Pour obtenir une absorption maximale, il faut prendre ODAN ITRACONAZOLE sans aliments (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'itraconazole, dérivé triazolé, a un large spectre d'action. Parmi les espèces de champignons de souche *Candida* contre lesquelles il exerce son action, on retrouve *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. krusei*.

Des études *in vitro* ont montré que l'itraconazole inhibe la synthèse de l'ergostérol au niveau des cellules fongiques. L'ergostérol est un constituant essentiel de la membrane cellulaire des champignons. L'itraconazole exerce son effet antifongique en inhibant la synthèse de cette substance.

10.2 Pharmacodynamie

Pharmacodynamie humaine

In vitro

L'itraconazole inhibe 50 % de la biosynthèse du cholestérol *in vitro* dans les lymphocytes humains à une concentration de 4×10^{-7} M, ce qui correspond à plus de 100 fois la concentration d'itraconazole requise pour entraîner une inhibition de 50 % de la synthèse de l'ergostérol chez *Candida albicans*.

Jusqu'à une concentration de 10^{-5} M, l'itraconazole n'a pas inhibé l'aromatisation de l'androstènedione en œstrogène par les microsomes du placenta humain, réaction qui dépend du cytochrome P450.

In vivo

Chez des volontaires de sexe masculin, le taux sérique basal de cholestérol est demeuré semblable aux valeurs de référence obtenues avant le traitement par 100 mg d'itraconazole une fois par jour pendant un mois.

L'administration chronique d'itraconazole (jusqu'à 400 mg/jour pendant un maximum de deux ans) a entraîné une légère réduction du taux plasmatique de cholestérol chez 67 patients dont le taux de cholestérol était supérieur à 200 mg/dL avant le traitement.

Seulement 9,5 % des patients ont présenté une concentration plasmatique de cholestérol un peu plus élevée. Des résultats semblables ont été observés après l'administration de 50 à 400 mg d'itraconazole par jour pendant un minimum de trois mois chez 29 patients dont le taux plasmatique de cholestérol préthérapeutique était d'au moins 250 mg/dL; le taux de cholestérol a baissé chez 23 patients et a augmenté chez 6 patients. Dans cette étude, la baisse globale du taux de cholestérol n'était pas accompagnée de modifications du taux de triglycérides.

La prise de 100 ou 200 mg d'itraconazole par jour pendant 35 jours n'a exercé aucun effet significatif sur les taux sériques de 25-hydroxycholécalférol et de 1,25-dihydroxycholécalférol chez 12 volontaires.

Chez des volontaires recevant des doses uniques ou multiples d'itraconazole pendant une période allant jusqu'à 30 jours, on n'a observé aucun effet sur les taux sériques des hormones suivantes : cortisol plasmatique basal, testostérone, aldostérone, réponse du cortisol à la cosyntrophine (ACTH) et à la prolactine plasmatique et réponse de la prolactine plasmatique, de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) à une provocation par injection intraveineuse de gonadolibérine (LHRH).

Les taux plasmatiques de progestérone et d'œstradiol mesurés une fois par semaine (avant et durant la période de cinq semaines d'administration de 200 mg d'itraconazole par jour et pendant les deux semaines suivant cette période) et le taux salivaire de progestérone mesuré tous les jours durant la période d'administration de cinq semaines ont indiqué un profil hormonal parfaitement normal durant tout le cycle menstruel.

Chez des volontaires de sexe féminin en bonne santé ayant un cycle menstruel régulier et normal, une dose unique de 300 mg d'itraconazole prise vers la fin de la phase folliculaire n'a pas modifié la variation nycthémérale du taux plasmatique de 17- β -œstradiol. La même dose prise durant la phase lutéale n'a pas influé sur les taux de 17- β -œstradiol et de progestérone.

L'administration de 50 ou 100 mg/jour d'itraconazole pendant des périodes allant jusqu'à deux mois chez des patients de sexe masculin ayant contracté une mycose superficielle n'a aucunement modifié les taux de testostérone, de globuline liant la testostérone (SHBG), d'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculostimulante (FSH) ou d'œstradiol.

Chez 15 patients présentant une mycose systémique et recevant 200 à 400 mg/jour d'itraconazole, on a évalué la fonction surrénalienne avant et après la période de traitement de $12,4 \pm 5$ (7-24) mois. On n'a observé aucune modification de la réponse du cortisol plasmatique à la stimulation par l'ACTH. Les taux moyens de testostérone ne présentaient pas de différence statistiquement significative chez ces patients avant et après la prise d'itraconazole. Toutefois, la réponse du cortisol chez un des huit patients traités par 600 mg/jour d'itraconazole pour une mycose généralisée sévère ou réfractaire était affaiblie après un mois de traitement. La réduction de la dose à 400 mg/jour a été associée à la résolution des symptômes liés à une insuffisance surrénale et à l'amélioration de la réponse du cortisol.

L'administration de 200 mg d'itraconazole par jour pendant cinq semaines n'a exercé chez des volontaires aucune influence notable sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle, les intervalles sur l'ECG ou les intervalles de temps systoliques. Cette observation a été confirmée chez des patients atteints de cancer qui ont reçu 50 mg d'itraconazole par jour pendant 48 semaines.

Chez six volontaires en bonne santé, l'administration de 200 mg d'itraconazole par jour n'a pas semblé exercer une influence négative sur les fonctions immunitaires. Après cinq semaines de traitement, seules les valeurs des lymphocytes reconnues par l'OKT4 ont varié de façon significative, passant de $42 \pm 3,3$ % à $53 \pm 3,3$ %. Cette augmentation, de même que les variations des autres paramètres immunologiques, est demeurée dans les limites de la normale.

Pharmacodynamie animale

Au cours de tests d'observation générale, la dose de 40 mg/kg, administrée *per os* chez la souris ou par injection intrapéritonéale chez le rat, n'a déclenché aucun effet central. En outre, de nombreuses actions périphériques (anticholinergiques, antidiarrhéiques, d'inhibition alpha-1adrénergique, myorelaxantes ou du type aspirine) ou aspécifiques (hypothermie, toxicité) peuvent être exclues de son profil d'activité.

L'itraconazole administré à une dose orale de 40 mg/kg à des rats s'est révélé sans effet sur : l'alimentation conditionnée, l'excrétion fécale et urinaire, la diarrhée sous l'effet de l'huile de ricin, le temps de réaction du retrait de la queue, l'arthrite provoquée par *Mycobacterium butyricum* (36 mg/kg incorporés dans la nourriture) et l'intégrité de la muqueuse gastrique (40 mg/mL ou 100 mg/kg

dans de l'HCl 0,15 M). Tous les effets observés avec l'itraconazole en solution dans du PEG 200 ont été identiques à ceux constatés lors de l'utilisation de l'excipient seul.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité de l'itraconazole est maximale lorsqu'on prend la solution orale d'itraconazole sans aliments. Lors d'une administration chronique, les concentrations atteignent l'état d'équilibre en une à deux semaines. Les pics plasmatiques s'observent de deux heures (à jeun) à cinq heures (avec des aliments) après administration de la solution orale. En cas d'administration unique répétée d'une dose de 200 mg d'itraconazole à jeun, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre fluctuent entre 1 et 2 µg/mL (variation du creux au pic). Quand la solution orale est prise avec des aliments, ces concentrations sont inférieures d'environ 25 %.

La biodisponibilité absolue de l'itraconazole administré sous forme de solution non commerciale avec des aliments a été de 55 % chez six volontaires de sexe masculin en bonne santé. En revanche, la biodisponibilité de la solution orale d'itraconazole a augmenté lors de son administration à jeun, et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) ont été à la fois plus hautes et atteintes plus rapidement. Chez 27 volontaires de sexe masculin en bonne santé, l'aire sous la courbe décrivant l'évolution de la concentration plasmatique d'itraconazole en fonction du temps (ASC_{0-24}) à l'état d'équilibre et lors d'une administration d'itraconazole à jeun (solution orale d'itraconazole, 200 mg/j pendant 15 jours) a atteint une valeur égale à 131 ± 30 % de celle obtenue lors de l'administration avec des aliments. Par conséquent, et contrairement à ce qui est recommandé pour les capsules d'itraconazole, il est conseillé de prendre la solution orale d'itraconazole à jeun. Le Tableau 5 ci-dessous reprend les paramètres pharmacocinétiques de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole (solution orale d'itraconazole) à l'état d'équilibre (jour 15) à jeun et après un repas :

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole à l'état d'équilibre à jeun et après un repas

	Itraconazole		Hydroxy-itraconazole	
	À jeun	Après un repas	À jeun	Après un repas
C_{max} (ng/mL)	$1\ 963 \pm 601^1$	$1\ 435 \pm 477$	$2\ 055 \pm 487$	$1\ 781 \pm 397$
T_{max} (heures)	$2,5 \pm 0,8$	$4,4 \pm 0,7$	$5,3 \pm 4,3$	$4,3 \pm 1,2$
ASC_{0-24} (ng·h/mL)	$29\ 271 \pm 10\ 285$	$22\ 815 \pm 7\ 098$	$45\ 184 \pm 10\ 981$	$38\ 823 \pm 8\ 907$
$t_{1/2}$ (heures)	$39,7 \pm 13$	$37,4 \pm 13$	$27,3 \pm 13$	$26,1 \pm 10$

1. Moyenne \pm écart-type

L'exposition à l'itraconazole est plus élevée avec la solution orale qu'avec les capsules lorsque la même dose est administrée.

La biodisponibilité de la solution orale d'itraconazole a été comparée à celle des capsules d'itraconazole chez 30 volontaires de sexe masculin en bonne santé. Ces personnes ont reçu 200 mg d'itraconazole sous forme de solution orale ou de capsules avec des aliments. L' $ASC_{0-\infty}$ après administration de la solution orale d'itraconazole a atteint une valeur égale à 149 ± 68 % de celle obtenue avec les capsules d'itraconazole; une augmentation similaire a été observée pour l'hydroxy-itraconazole. Par ailleurs, une étude croisée a comparé la pharmacocinétique de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole après l'administration de doses uniques de 200 mg de solution orale d'itraconazole (à jeun) ou de capsules d'itraconazole (avec des aliments). Ses résultats

ont prouvé que lorsque ces deux formulations sont prises dans des conditions optimisant leur absorption systémique, il faut s'attendre à une biodisponibilité encore plus élevée de la solution par rapport à celle des capsules. Il est donc recommandé de ne pas considérer la solution orale d'itraconazole et les capsules d'itraconazole comme interchangeable. Le Tableau 6 reprend les paramètres pharmacocinétiques de l'itraconazole et de l'hydroxyitraconazole après l'administration de doses uniques de 200 mg de solution orale d'itraconazole (n = 27) ou de capsules d'itraconazole (n = 30) à des volontaires de sexe masculin en bonne santé, respectivement sans et avec des aliments.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques de l'itraconazole et de l'hydroxyitraconazole chez des volontaires sains de sexe masculin à jeun et après un repas

	Itraconazole		Hydroxy-itraconazole	
	Solution orale à jeun	Capsules après un repas	Solution orale à jeun	Capsules après un repas
C _{max} (ng/mL)	544 ± 213 ¹	302 ± 119	622 ± 116	504 ± 132
T _{max} (heures)	2,2 ± 0,8	5 ± 0,8	3,5 ± 1,2	5 ± 1
ASC ₀₋₂₄ (ng□h/mL)	4 505 ± 1 670	2 682 ± 1 084	9 552 ± 1 835	7 293 ± 2 144

1. Moyenne ± écart-type

Distribution

L'itraconazole est lié à 99,8 % aux protéines plasmatiques, et l'hydroxy-itraconazole à 99,5 %. L'itraconazole est distribué de façon importante dans les tissus sujets à l'invasion fongique. Les concentrations se sont révélées deux à trois fois plus élevées dans les poumons, les reins, le foie, les os, l'estomac, la rate et les muscles que dans le plasma. Les concentrations dans le liquide céphalorachidien sont nettement moins élevées que dans le plasma. Les concentrations d'itraconazole dans le sang entier correspondent à 60 % des concentrations dans le plasma. Le captage est jusqu'à cinq fois plus élevé dans les tissus contenant de la kératine, surtout la peau, que dans le plasma, et l'élimination de l'itraconazole est liée à la régénération de l'épiderme. Par conséquent, les taux thérapeutiques dans la peau persistent deux à quatre semaines après l'arrêt d'un traitement de quatre semaines. De l'itraconazole est également présent dans le sébum et, à un degré moindre, dans la sueur.

Métabolisme

L'itraconazole est largement métabolisé par le foie en un grand nombre de métabolites. Des études *in vitro* ont montré que le CYP3A4 est la principale enzyme participant au métabolisme de l'itraconazole. Le métabolite principal est l'hydroxy-itraconazole, dont l'activité antifongique *in vitro* est comparable à celle de l'itraconazole. Les concentrations antifongiques mesurées par dosage biologique étaient environ trois fois plus élevées que les concentrations d'itraconazole mesurées par chromatographie liquide à haute performance. Les taux plasmatiques minimaux de l'hydroxy-itraconazole sont environ deux fois plus élevés que ceux de l'itraconazole.

Les voies métaboliques principales ont été la scission du noyau dioxolane par oxydation, l'oxydation aliphatique au niveau du substituant 1-méthylpropyle, la N-désalkylation du substituant 1-méthylpropyle, la dégradation oxydative du noyau pipérazine et la scission du noyau triazolone.

Élimination

L'itraconazole est principalement excrété sous forme de métabolites inactifs dans l'urine (35 %) et dans les selles (54 %) dans la semaine qui suit l'administration de la solution orale. L'excrétion rénale de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole, le métabolite actif, représente moins de 1 %

d'une dose administrée par voie intraveineuse. Après administration orale répétée, l'élimination plasmatique de l'itraconazole est biphasique et la demi-vie terminale est de 1,5 jour. Après l'administration d'une dose orale radiomarquée, l'itraconazole sous forme inchangée représentait 3 % à 18 % de la dose excrétée dans les selles. L'excrétion rénale de la substance mère représente moins de 0,03 % de la dose. Après administration par voie orale d'itraconazole radiomarqué, 35 % de la radioactivité totale a été éliminée dans l'urine et 54 % dans les selles après une semaine. Étant donné que la redistribution de l'itraconazole dans les tissus contenant de la kératine semble être négligeable, l'élimination de l'itraconazole de ces tissus est liée à la régénération de l'épiderme. Contrairement aux concentrations plasmatiques, les concentrations dans la peau persistent deux à quatre semaines après l'arrêt d'un traitement de quatre semaines et les concentrations dans la kératine des ongles (où l'itraconazole peut être détecté dès la fin de la première semaine suivant le début du traitement) persistent au moins six mois après l'arrêt d'un traitement de trois mois.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

On dispose de données pharmacocinétiques limitées sur l'utilisation de l'itraconazole chez la population pédiatrique. Les paramètres pharmacocinétiques de la solution orale d'itraconazole ont été étudiés chez 26 enfants dont l'état exigeait un traitement antifongique par voie générale. L'ensemble des patients a été stratifié par âge : 6 mois à 2 ans (n = 8), 2 à 5 ans (n = 7) et 5 à 12 ans (n = 11). La solution orale d'itraconazole a été administrée à raison de 5 mg/kg, une fois par jour pendant 14 jours.

Les paramètres pharmacocinétiques relevés à l'état d'équilibre (jour 14) ne varient pas significativement d'un groupe d'âge à l'autre et sont résumés dans le Tableau 7 pour l'ensemble des 26 patients.

Tableau 7 : Pharmacocinétique de la solution orale d'itraconazole chez des patients pédiatriques

	Itraconazole	Hydroxy-itraconazole
C _{max} (ng/mL)	582,5 ± 382,4 ¹	692,4 ± 355,0
C _{min} (ng/mL)	187,5 ± 161,4	403,8 ± 336,1
ASC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	7 706,7 ± 5 245,2	13 356,4 ± 8 942,4
t _½ (heures)	35,8 ± 35,6	17,7 ± 13,0

1. Moyenne ± écart-type

Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'itraconazole s'effectue principalement dans le foie. Les données pharmacocinétiques disponibles pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sont limitées à des sujets prenant une dose unique de 100 mg de capsules d'itraconazole. Une étude pharmacocinétique portant sur une seule dose de 100 mg d'itraconazole (une capsule à 100 mg) a été effectuée auprès de six sujets sains et 12 sujets cirrhotiques. On a noté une réduction statistiquement significative de la C_{max} moyenne (47 %; C_{max} moyenne pour les patients cirrhotiques : 87 ± 18 ng/mL, C_{max} moyenne pour les sujets sains : 164 ± 34 ng/mL) et une augmentation de la demi-vie d'élimination de l'itraconazole d'un facteur de 2 (37 ± 7 h et 16 ± 5 h, respectivement) chez les sujets cirrhotiques comparativement aux sujets sains.

Cependant, l'exposition globale à l'itraconazole, basée sur l'ASC, a été comparable chez les patients cirrhotiques et les sujets sains (ASC moyenne chez les patients cirrhotiques : $1\,449 \pm 207$ ng.h/mL, ASC moyenne chez les sujets sains : $1\,856 \pm 388$ ng.h/mL). On ne dispose pas de données sur l'emploi de l'itraconazole à long terme chez les patients cirrhotiques. Il faut surveiller de près les patients présentant une dysfonction hépatique qui prennent de l'itraconazole. Avant d'instaurer un traitement avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, il faut tenir compte de la prolongation de la demi-vie d'élimination de l'itraconazole qui a été observée chez les patients cirrhotiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique](#)).

Insuffisance rénale

Des données limitées sont disponibles sur l'emploi de l'itraconazole chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les données pharmacocinétiques disponibles pour les patients atteints d'insuffisance rénale sont limitées à des sujets prenant une dose unique de 200 mg de capsules ODAN ITRACONAZOLE. Une étude pharmacocinétique portant sur une seule dose de 200 mg d'itraconazole (quatre capsules à 50 mg) a été effectuée auprès de trois groupes de patients atteints d'insuffisance rénale (urémie : n = 7; hémodialyse : n = 7; dialyse péritonéale continue ambulatoire [DPCA] : n = 5). Les paramètres pharmacocinétiques moyens \square É-T sont résumés au Tableau 8.

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques moyens chez des patients atteints d'insuffisance rénale recevant une dose unique de 200 mg d'itraconazole par voie orale

Groupe de patients (n)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	ASC _{0-8h} (ng.h/mL)
Urémie (7)	4,0 ± 1,2	213 ± 178	1 026 ± 819
Hémodialyse			
Sans dialyse (7)	4,7 ± 1,4	140 ± 119	634 ± 507
Sous dialyse (7)	4,1 ± 0,9	113 ± 83	507 ± 371
DPCA (5)	4,4 ± 2,2	77 ± 29	325 ± 107

Les profils de concentration plasmatique en fonction du temps ont montré une grande variabilité d'un sujet à l'autre dans les trois groupes. Chez les sujets urémiques (CICr moyenne de 13 mL/min/1,73 m²), les concentrations plasmatiques moyennes et l'exposition globale, basée sur l'ASC \square , ont été légèrement réduites par rapport aux valeurs observées chez les sujets sains dans le cadre d'une étude précédente (ASC \square = 3 454 \square 3 132 p/r à 4 161 \square 1 949 ng.h/mL chez les patients urémiques et les sujets sains, respectivement). Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC_{0-8h} étaient moins élevées de 30 à 40 % chez les patients sous hémodialyse les jours où ils ne subissaient pas de dialyse par rapport à celles observées chez les patients urémiques (voir le Tableau 8), et ont baissé encore de 10 à 20 % les jours de dialyse. Chez les patients sous DPCA, les valeurs de la C_{max} et de l'ASC_{0-8h} étaient réduites d'un tiers par rapport à celles observées chez les patients urémiques non dialysés.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration à long terme de l'itraconazole chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La dialyse n'exerce aucun effet sur la demi-vie ou la clairance de l'itraconazole ou de l'hydroxy-itraconazole (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières, Chez les patients atteints d'insuffisance rénale](#)).

Fibrose kystique

Chez des patients atteints de fibrose kystique, on a observé une variation des concentrations thérapeutiques de l'itraconazole à une dose de solution orale de 2,5 mg/kg deux fois par jour à l'état d'équilibre. Des concentrations à l'état d'équilibre de plus de 250 ng/mL ont été atteintes chez environ 50 % des sujets âgés de plus de 16 ans, mais chez aucun des patients âgés de moins de 16 ans. Si un patient ne répond pas au traitement par la solution orale d'itraconazole, une autre thérapie doit être envisagée.

Patients séropositifs au VIH

La biodisponibilité de la solution orale d'itraconazole a également été étudiée dans deux groupes de patients séropositifs au VIH caractérisés par le degré de gravité de leur infection. Le premier groupe était formé de 12 patients non encore au stade du sida et dont le nombre de CD4 était $> 200/\text{mm}^3$, tandis que le second comptait 11 patients atteints du sida dont le taux de CD4 était $< 100/\text{mm}^3$. Soumis à la posologie de 100 mg deux fois par jour pendant 15 jours, les deux groupes ont présenté des concentrations plasmatiques satisfaisantes et une biodisponibilité équivalente. Le Tableau 9 résume les résultats de cette étude.

Tableau 9 : Concentrations plasmatiques (ng/mL) d'itraconazole et d'hydroxyitraconazole après administration répétée de solution orale d'itraconazole chez des patients séropositifs au VIH

Jour	Patients séropositifs avec des CD4 $> 200/\text{mm}^3$		Patients sidéens avec des CD4 $< 100/\text{mm}^3$	
	Itraconazole	Hydroxy-itraconazole	Itraconazole	Hydroxy-itraconazole
2	112 ± 45 ¹	310 ± 121	95 ± 84	258 ± 156
4	305 ± 93	771 ± 211	271 ± 189	688 ± 346
7	443 ± 189	1 105 ± 343	424 ± 281	1 034 ± 524
13	585 ± 250	1 302 ± 511	587 ± 377	1 339 ± 731
15	645 ± 303	1 481 ± 563	583 ± 414	1 355 ± 800

1. Moyenne ± écart-type

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

La solution orale ODAN ITRACONAZOLE doit être conservée à une température comprise entre 15 et 30 °C. Mettre au rebut toute quantité de produit non utilisée trois mois après l'ouverture du flacon. Garder hors de la portée des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

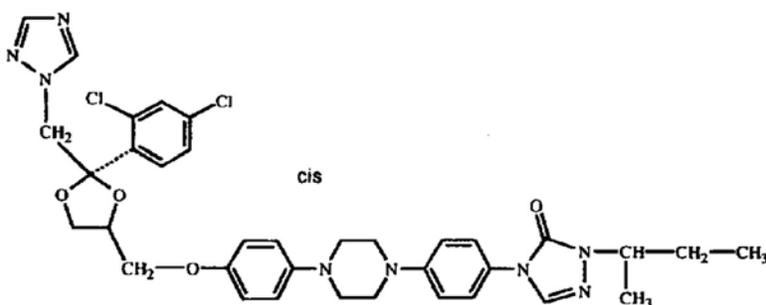
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune : Itraconazole

Nom chimique : (\pm)-*cis*-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]-1 pipérazinyl]phényl]-2,4-dihydro-2-(1-méthylpropyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄, 705,64 Formule

développée :



Propriétés physicochimiques : L'itraconazole est une poudre de couleur presque blanche à légèrement jaune, ayant un pKa de 3,7 et un point de fusion compris entre 165 et 169 °C. C'est une substance extrêmement hydrophobe et lipophile, le logarithme de son coefficient de partage étant de 5,66 dans une solution tampon n-octanol/eau de pH égal à 8,1.

L'itraconazole est très peu soluble dans l'eau (< 1 µg/mL) et dans les solutions acides diluées (< 5 µg/mL).

Des concentrations dépassant 1 % ne peuvent être obtenues que dans certains solvants organiques comme des polyéthylèneglycols (PEG) acidifiés ou des solutions aqueuses de cyclodextrine.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Candidose oropharyngienne

Tableau 10 : Résumé des données démographiques des sujets participant aux essais cliniques sur la candidose oropharyngienne

Study #	Study design	Dosage, route of administration and duration	Study subjects (total/efficacy) ¹	Mean age (Range) ²	Sex (M/F) ²
ITR-USA-7	third-party blinded, active-controlled	itraconazole oral solution 200 mg o.d. for 7 days	n=64/60	38 (25-67)	56/8
		itraconazole oral solution 200 mg o.d. for 14 days	n=64/59	36.5 (21-67)	62/2
		fluconazole tablet 100 mg o.d. for 14 days	n=62/60	37.5 (24-61)	58/4
ITR-INT-27	multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled	itraconazole oral solution 100 mg b.i.d. for 7 days	n=79/68	37 (22-64)	72/7
		itraconazole oral solution 100 mg o.d. for 14 days	n=79/68	35 (24-58)	70/9
		fluconazole tablet 100 mg o.d. for 14 days	n=86/78	36 (21-66)	79/7
ITR-USA-94	uncontrolled, open-label	itraconazole oral solution, 100 mg b.i.d. for 14-28 days based on response	n=74/68	37 (20-60)	68/6

1. Total : patients retenus au départ; Efficacité : patients inclus dans l'analyse d'efficacité
2. Valeurs basées sur le nombre total de participants

Deux études randomisées et contrôlées ont porté sur le traitement de la candidose oropharyngienne. Dans un de ces essais (n = 179 patients, tous séropositifs au VIH), la réponse clinique (évaluée globalement par le nombre de personnes guéries ou dont l'état s'était amélioré) n'a pas permis de distinguer les malades traités par des comprimés de fluconazole à 100 mg/j pendant 14 jours (52/60; 87 %) de ceux qui avaient reçu la solution orale d'itraconazole à 200 mg/j pendant sept jours (50/60; 83 %) ou 14 jours (57/59; 97 %). La réponse aux 14 jours de traitement par la solution orale d'itraconazole s'est accompagnée d'un taux de récurrence inférieur à celui constaté dans le groupe traité par le même produit pendant sept jours. Dans l'autre essai (n = 214 patients, tous séropositifs au VIH), la réponse clinique n'a pas révélé de différence significative entre les patients traités par de la solution orale d'itraconazole, à raison de 200 mg/j ou de 100 mg/j pendant 14 jours, ou par du fluconazole à 100 mg/j pendant 14 jours. Les réponses ont été respectivement de 56/68 (84 %), de 62/68 (91 %) et de 71/78 (91 %) pour les patients traités avec des doses quotidiennes de solution orale d'itraconazole à 200 mg et 100 mg et de fluconazole à 100 mg.

Dans une étude non contrôlée et ouverte (n = 74 patients, tous séropositifs au VIH), des malades sélectionnés ne répondant pas sur le plan clinique aux comprimés de fluconazole ont été traités par la solution orale d'itraconazole à raison de 100 mg deux fois par jour. (L'absence de réponse clinique à l'administration de comprimés de fluconazole avait été définie comme un échec de l'administration d'une dose d'au moins 200 mg/j pendant un minimum de 14 jours.) La durée du traitement a été de 14 à 28 jours selon le type de réponse.

Le nombre moyen de CD4 de ces patients était de 23/mm³. Environ 55 % des malades ont vu leurs lésions buccales disparaître entièrement. Tous les patients qui avaient répondu au traitement et qui étaient inscrits dans une phase de suivi (n = 22) ont récidivé au cours du mois suivant l'arrêt de leur thérapie, et ce après un délai médian de 14 jours. Tout en tenant compte du fait qu'aucune endoscopie n'avait été réalisée au départ, il faut signaler que plusieurs patients de cette étude ont développé des symptômes de candidose œsophagienne au cours de leur traitement par la solution orale d'itraconazole. La solution orale d'itraconazole n'a pas été comparée directement à d'autres agents dans le cadre d'une étude contrôlée menée avec des patients similaires.

Candidose œsophagienne

Tableau 11 : Résumé des données démographiques des sujets participant aux essais cliniques sur la candidose œsophagienne

Study #	Study design	Dosage, route of administration and duration	Study subjects (total/efficacy) ²	Mean age (Range) ³	Sex(M/F) ³
ITR-USA-12	double-blind, randomized, active-controlled	itraconazole oral solution 100-200 mg o.d. for 3-8 wks ¹	n=63/53	38 (24-57)	53/10
		fluconazole tablet 100-200 mg o.d.	n=63/57	37 (23-62)	55/8

1. Traitement pendant deux semaines après la résolution des symptômes, mais pas moins de trois semaines ni plus de huit semaines
2. Total : patients retenus au départ; Efficacité : patients inclus dans l'analyse d'efficacité
3. Valeurs basées sur le nombre total de participants

Une étude randomisée à double insu (n = 110 patients, dont 102 séropositifs au VIH) a comparé la solution orale d'itraconazole (100 mg/j) aux comprimés de fluconazole (100 mg/j). La posologie de chacun des médicaments a été portée à 200 mg/j en cas d'absence de réponse initiale. Les traitements ont été poursuivis pendant deux semaines après la résolution des symptômes, ce qui a conduit à des durées globales de trois à huit semaines. La réponse clinique (évaluation clinique globale de guérison ou d'amélioration) n'a pas permis de distinguer les malades des deux groupes de traitement de l'étude et a dépassé 90 % dans les deux cas. Six des 53 patients traités par itraconazole (11 %) et 12 des 57 soignés par fluconazole (21 %) ont dû augmenter leur posologie à 200 mg au cours de cet essai. Environ 23 % des malades qui, sur l'ensemble des deux groupes de traitement de l'étude, avaient répondu au traitement et étaient inscrits dans une phase de suivi (n = 88), ont récidivé au cours des quatre semaines suivantes.

Candidose buccale et/ou œsophagienne

Tableau 12 : Résumé des données démographiques des sujets participant aux essais cliniques sur la candidose buccale et/ou œsophagienne

Study #	Study design	Dosage, route of administration and duration	Study subjects (total/efficacy) ¹	Mean age (Range) ²	Sex (M/F) ²
ITR-FRA-5	uncontrolled, open-label	<u>Week 1-2:</u> itraconazole oral solution 100 mg b.i.d. <u>Week 3-4 in case of failure:</u> itraconazole oral solution 200 mg b.i.d.	n=60/40	38 (25-69)	50/10

1. Total : patients retenus au départ; Efficacité : patients inclus dans l'analyse d'efficacité
2. Valeurs basées sur le nombre total de participants

Dans une étude non contrôlée et ouverte (n = 40 patients, tous séropositifs au VIH), des malades ne répondant pas sur le plan clinique aux comprimés de fluconazole ont été traités par la solution orale d'itraconazole à raison de 100 mg deux fois par jour pendant 14 jours. (L'absence de réponse clinique à l'administration de comprimés de fluconazole avait été définie comme un échec de l'administration de 100 à 200 mg/j pendant au moins 14 jours.) En l'absence de guérison, le traitement par la solution orale d'itraconazole a été poursuivi à la posologie de 400 mg deux fois par jour pendant une nouvelle période de 14 jours. Soixante pour cent des patients dont l'état était évaluable ont présenté une amélioration suffisante au bout de la 2^e semaine; 70 % étaient cliniquement guéris à la fin de la période de traitement.

15 MICROBIOLOGIE

L'itraconazole est un antifongique triazolé actif par voie orale qui agit *in vitro* contre une grande variété de champignons et de levures.

L'itraconazole montre *in vitro* une activité contre les éléments suivants :

Aspergillus spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., y compris *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Talaromyces marneffeii*, *Sporothrix schenckii* et *Trichosporon* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporium* spp., *Pseudallescheria boydii* et *Trichophyton* spp.

La CMI₉₀ de la majorité des champignons importants sur le plan médical varie de 0,1 à 1 µg/mL, alors que l'activité fongicide est obtenue à des concentrations plus élevées (10 µg/mL). L'activité *in vitro* de l'hydroxy-itraconazole (le seul métabolite actif) est comparable à celle de l'itraconazole *in vitro*. Pour des renseignements sur les concentrations minimales inhibitrices critiques pour l'itraconazole établies en utilisant la méthode de l'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), veuillez consulter le site : <https://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals>
Les résultats *in vitro* varient considérablement selon le milieu de culture, la taille de l'inoculum, les conditions d'incubation, etc., de sorte que la plupart des champignons sont apparemment plus sensibles à l'itraconazole *in vivo*.

Les principaux types de champignons sur lesquels l'itraconazole n'exerce pas d'effet inhibiteur sont : *Zygomycetes* (p. ex., espèces de *Rhizopus*, de *Rhizomucor*, de *Mucor* et d'*Absidia*), espèces de *Fusarium*, de *Scedosporium* et de *Scopulariopsis*.

Candida krusei, *Candida glabrata* et *Candida guilliermondii* figurent habituellement parmi les espèces de *Candida* les moins sensibles à l'itraconazole, et quelques isolats ont montré une résistance catégorique à l'itraconazole *in vitro*.

L'activité *in vivo* de l'itraconazole oral observée dans des modèles animaux expérimentaux de mycoses systémiques figure au Tableau 13.

Tableau 13 : Activité *in vivo* de l'itraconazole oral

Infection	Animal	Délai/ Durée ¹ (jours)	% d'animaux répondant à la posologie indiquée (mg/kg/jour)							Réponse	
			1,25	2,5	5	10	20	40	80		160
Candidose	Cobaye	0/14	27		96						Culture rénale négative Ont survécu 21 jours Culture rénale négative
	Rat	0/3		100					86 ²		
	Lapin	+1/7									
Aspergillose	Cobaye	0/14			83	75					Ont survécu 28 jours Ont survécu 28 jours Ont survécu 28 jours Ont survécu 28 jours Culture rénale négative Guérison
	Cobaye	+0/14			50	83			47		
	Cobaye IC ⁴	0/28			100						
	Cobaye IC ⁴	+1/28			80						
	Souris Lapin ³	0/5 +3/14			100						
Cryptococcose	Cobaye	+3/35				88	100			73 ² 53	Culture négative (LCR exclu) Culture LCR négative Culture LCR négative
	Souris Lapin	0/14 +4/14									
Sporotrichose	Cobaye	0/28					80	100			Guérison
Histoplas-mose	Cobaye	0/14				63		100			Guérison
Coccidioïdo-mycose	Rat	- 3/14					100 ⁵				Culture pulmonaire négative Culture pulmonaire négative
	Rat	+7/14					80 ⁵				
Paracocci-dioïdomycose	Souris	0/28				100					Ont survécu 28 jours

1. Délai du début de traitement par rapport au moment de l'infection/durée du traitement
2. 200 mg administrés à chaque animal, ce qui équivaut à peu près à 80 mg/kg/jour
3. Itraconazole administré par voie intraveineuse
4. IC = immunocompromis par du cyclophosphamide, des corticostéroïdes ou de la chlorméthine
5. Posologie réelle de 16 mg/kg/jour

Résistance et résistance croisée

Des isolats de plusieurs espèces de champignons (y compris d'*Aspergillus fumigatus*) ayant une sensibilité diminuée à l'itraconazole ont été isolés *in vitro* à partir d'échantillons de patients recevant un traitement prolongé. La résistance aux dérivés azolés semble se développer lentement et est souvent le résultat de plusieurs mutations génétiques. Les mécanismes qui ont été décrits font état d'une surexpression d'ERG11, qui code pour l'enzyme cible 14 α déméthylase, de mutations

ponctuelles d'ERG11, qui diminuent l'affinité pour la cible, et/ou d'une surexpression du transporteur, qui entraîne une augmentation de l'efflux.

Une résistance croisée entre des agents de la classe des dérivés azolés a été observée avec *Candida* spp.; la découverte d'une résistance croisée dépend d'un certain nombre de facteurs, y compris de l'espèce évaluée, de ses antécédents cliniques, des composés azotés particuliers comparés et du type de test de sensibilité qui est effectué.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité d'une dose unique

On a procédé à l'administration d'itraconazole/(HP-β-CD) par voies orale et intraveineuse à des souris, des rats et des chiens des deux sexes. Le Tableau 14 résume les résultats.

Tableau 14 : Études de toxicité d'une dose unique d'itraconazole/(HP-β-CD)

Espèce	Voie d'administration	Sexe	Valeurs DL ₅₀ (mg d'itraconazole/(HP-β-CD) par kg de poids corporel)
Souris	orale	M et F	> 100/(2 500)
Souris	intraveineuse	M et F	> 44,1/(1 764)
Rat	orale	M et F	> 100/(2 500)
Rat	intraveineuse	M et F	> 17,6/(704)
Chien	orale	M et F	> 100/(2 500)
Chien	intraveineuse	M et F	> 17,6/(704)

Tous les animaux ont survécu à l'administration orale de la dose maximum de 100/(2 500) mg/kg de poids corporel. Des symptômes cliniques sont apparus dans les trois espèces et ont consisté essentiellement en l'émission de selles molles ou diarrhéiques. Étant donné que ces phénomènes avaient également été observés chez les souris et les rats n'ayant reçu que de l'HP-β-CD, ils ont été attribués à l'effet osmotique de cette dernière substance.

Une dose intraveineuse unique de 44,1/ (1 764) mg/kg de poids corporel chez des souris et de 17,6/(704) mg/kg de poids corporel chez des rats et des chiens n'a pas provoqué de mortalité. Les effets cliniques observés ont consisté en une hyperpnée transitoire chez les rats et les souris, et en une dyspnée et une perte du réflexe de redressement chez les chiens. Ces phénomènes n'ont été observés qu'au cours des premières heures qui ont suivi l'injection.

Toxicité à long terme

En vue d'évaluer les effets de la consommation répétée d'itraconazole/(HP-β-CD) par voie orale, des souris, des rats et des chiens en ont reçu tous les jours pendant trois mois. En outre, des études de toxicité chronique par voie orale ont été réalisées chez des rats (six mois) et des chiens (12 mois). La durée de ces essais a été choisie conformément aux exigences des grands organismes de réglementation de par le monde.

Tableau 15 : Doses d'itraconazole/(HP-β-CD) dans des études menées chez la souris, le rat et le chien

Étude	Doses d'itraconazole/(HP-β-CD) en mg/kg de poids corporel
Étude pilote de toxicité sur 3 mois chez la souris	0/(0), 0/(800), 5/(200), 20/(800), 80/(3 200)
Étude de toxicité sur 3 mois chez le rat	0/(0), 0/(4 000), 5/(1 000), 20/(2 000), 80/(4 000)
Étude de toxicité sur 6 mois chez le rat	0/(0), 0/(800), 5/(200), 20/(800), 30/(0)
Étude de toxicité sur 3 (+1) ¹ mois chez le chien	0/(500), 5/(300), 10/(400), 20/(500)
Étude de toxicité sur 12 mois chez le chien	0/(0), 0/(800), 5/(200), 20/(800), 20/(0)

1. + 1 mois de récupération

La dose de 5 mg/kg de poids corporel d'itraconazole s'est révélée pratiquement atoxique dans les études d'administration d'itraconazole/(HP-β-CD) à des souris, des rats et des chiens. Comme le profil toxicologique de l'itraconazole le laissait prévoir, les seuls effets observés chez les rats ont consisté en une légère élévation des taux sériques du cholestérol et des phospholipides, ainsi qu'en de minimes modifications histologiques du cortex surrénal (œdème), mais sans retentissement cytopathologique. Chez les chiens, on n'a constaté que de faibles changements histologiques du système des phagocytes mononucléés (SPM) se traduisant principalement par l'augmentation du nombre de macrophages spumeux ainsi que par des transformations adaptatives de l'arbre urinaire (œdème et vacuolisation des cellules épithéliales du bassinet rénal et de la vessie); ces phénomènes étaient en majeure partie attribuables à l'HP-β-CD.

Chez les souris, l'administration de 20/(800) et de 80/(3 200) mg/kg de poids corporel pendant trois mois a provoqué une toxicité légère à plus intense. On a observé une élévation des taux sériques d'aspartate- et d'alanine-aminotransférases, qui s'est accompagnée de modifications histologiques au niveau hépatique (éosinophilie du cytoplasme des hépatocytes et augmentation du nombre de cellules nécrosées) à la dose de 80/(3 200) mg/kg. Un examen histologique ultérieur a révélé des changements au niveau du cortex surrénal (œdème) à la dose de 80/(3 200) mg/kg de poids corporel. Par ailleurs, des modifications adaptatives de l'arbre urinaire liées à l'HP-β-CD ont été constatées tant à 20/(800) qu'à 80/(3 200) mg/kg de poids corporel.

Administrées pendant trois mois à des rats, des doses de 20/(2 000) et 80/(4 000) mg/kg de poids corporel se sont révélées modérément toxiques et ont atteint les mêmes organes et tissus que l'itraconazole seul, à savoir le cortex surrénal, le foie, le SPM et les ovaires. Une augmentation des taux sériques de cholestérol et de phospholipides a également été observée. Les modifications provoquées par l'excipient HP-β-CD ont consisté en une légère diminution de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et du nombre de globules rouges, ainsi qu'en des transformations adaptatives de la vessie et du bassinet rénal.

L'administration de doses de 20/(800) et de 30/(0) mg/kg de poids corporel à des rats pendant six mois, représentant une dose d'itraconazole dans du PEG qui produit une exposition systémique similaire, a été à l'origine d'une toxicité caractérisée par la modification de certaines variables sanguines et sériques, ainsi que par des modifications histologiques du SPM, du foie et du cortex surrénal. Les effets provoqués par l'HP-β-CD dans les groupes soumis aux doses de 20/(800) et 0/(800) mg/kg se sont limités à des transformations histologiques de l'arbre urinaire, ainsi qu'à une augmentation du poids du pancréas ne s'accompagnant pas de changements histologiques évidents.

Chez des chiens soumis pendant trois mois à des doses de 10/(400) ou 20/(500) mg/kg de poids corporel, la toxicité liée à l'itraconazole s'est bornée à une légère diminution du gain pondéral, la modification de certains paramètres sanguins et sériques, une faible augmentation du poids des surrénales et l'apparition de foyers de cellules spumeuses dans les poumons. Ce dernier phénomène a également été constaté au sein du groupe 0/(500), traité par l'excipient seul, et est donc au moins partiellement provoqué par l'HP-β-CD.

L'administration orale d'HP-β-CD a provoqué en outre une légère diminution de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et du nombre de globules rouges. Les modifications des paramètres constatées dans les groupes traités par 0/(500) ou 20/(500) mg/kg se sont révélées réversibles après un mois d'arrêt de traitement.

L'exposition répétée à des doses de 20/(800) ou de 20/(0) mg/kg pendant 12 mois a surtout provoqué une diminution du gain pondéral et la modification de certaines variables sanguines et sériques. À ces doses, l'examen histologique a révélé les traces de l'action de l'itraconazole sur le SPM et le cortex surrénal. En revanche, mis à part le ramollissement transitoire des selles et les transformations adaptatives de l'arbre urinaire, aucun autre effet lié à l'HP-β-CD n'est apparu.

Cancérogénicité

Le pouvoir cancérogène de l'itraconazole a été évalué dans des groupes de 50 souris mâles et femelles et de 50 rats mâles et femelles, qui ont reçu ce produit dans leur alimentation pendant 23 et 24 mois, respectivement.

Chez les souris, l'itraconazole administré à des doses orales allant jusqu'à 80 mg/kg/jour (environ 10 fois la dose maximale recommandée pour l'être humain - DMRH) n'a pas montré de pouvoir cancérogène.

Une perte de poids corporel temporaire et une augmentation de l'incidence de pigmentation surrénalienne ont cependant été constatées chez les femelles recevant 80 mg/kg/jour.

Les rates traitées par une dose d'itraconazole de 50 mg/kg/jour (6,25 x DMRH) ont connu une augmentation de l'incidence d'épithélioma spinocellulaire du poumon (2/50) par comparaison avec le groupe témoin. Cependant, bien que la survenue de ce type de cancer pulmonaire soit extrêmement rare chez les rats non traités, l'augmentation de son incidence dans cette étude n'a pas été statistiquement significative. Les rats mâles traités à la dose de 25 mg/kg de poids corporel/jour (3,1 x DMRH) ont connu une légère augmentation de leur incidence de sarcome des tissus mous. Ces sarcomes ont peut-être été la conséquence d'une réaction inflammatoire chronique du tissu conjonctif liée à une réaction spécifique du rat sous forme d'une hypercholestérolémie, phénomène qui n'a été observé ni chez le chien ni chez l'être humain.

Génotoxicité

On a étudié le potentiel mutagène de l'itraconazole à l'aide des tests suivants : activation microsomiale chez *Salmonella typhimurium* (test d'Ames), mutation létale récessive chez *Drosophila melanogaster*, formation de micronoyaux (rats mâles et femelles), mutation létale dominante (souris mâles et femelles), tests des lymphomes L5178Y chez la souris et aberrations chromosomiques (lymphocytes humains). Aucun de ces tests n'a mis en évidence de potentiel mutagène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Études de segment I sur la reproduction

On a administré de l'itraconazole par gavage à des groupes de rats (24 mâles et 24 femelles pour chaque dose) dans le cadre d'une étude de segment I, en vue d'évaluer ses effets sur la fécondité des mâles et des femelles. On a administré de l'itraconazole à raison de 10, 40 et 160 mg/kg/jour aux mâles (pendant au moins 60 jours, avant l'accouplement) et aux femelles (pendant 14 jours avant l'accouplement et les huit premiers jours de la gestation). Aucun effet défavorable n'a été observé chez les groupes recevant 10 mg/kg/jour. À la dose de 40 mg/kg/jour, la fécondité n'a pas été perturbée, mais on a noté des effets toxiques chez les parents.

À la dose de 160 mg/kg/jour, des effets toxiques sont survenus chez les parents, y compris de la mortalité (2 mâles, 16 femelles). Chez les quelques femelles du groupe de 160 mg/kg/jour ayant survécu, le taux de gestation a diminué et le taux de résorption a augmenté, tandis que les autres paramètres de fécondité, tels que l'indice de copulation, le nombre de corps jaunes et le nombre d'implantations par rate gravide, ont été normaux. On a conclu que l'itraconazole n'exerce aucun effet primaire sur la fécondité des mâles ou des femelles et que tout effet défavorable sur la fécondité relève de la toxicité générale observée à une posologie partiellement létale (160 mg/kg/jour). Aucun effet tératogène n'a été noté dans cette étude.

Études de segment II sur la reproduction

On a administré de l'itraconazole à des rats par gavage (deux études) et par incorporation aux aliments. Les doses utilisées dans toutes les études chez le rat étaient de 10, 40 et 160 mg/kg/jour. Dans l'étude où le médicament a été ajouté à la ration alimentaire des groupes de rates (20 pour chaque dose) du jour 6 au jour 15 de la gestation, on a observé des signes de toxicité maternelle et d'embryotoxicité aux doses de 40 et 160 mg/kg/jour (taux de résorption de 100 % à la dose de 160 mg/kg/jour). Des effets tératogènes (anomalies squelettiques majeures ou malformations provenant d'anomalies squelettiques) sont survenus chez la progéniture des femelles ayant reçu 40 mg/kg/jour. Il n'y avait aucun fœtus dans le groupe des femelles ayant reçu 160 mg/kg/jour.

Lorsque l'itraconazole a été administré par gavage à des groupes de 36 rates du jour 8 au jour 18 de la gestation dans une étude et d'environ 20 rates du jour 6 au jour 15 de la gestation dans une autre étude, des signes de toxicité maternelle, d'embryotoxicité et de changements tératologiques ont été observés à la dose de 160 mg/kg/jour. Le seul effet noté à la dose de 40 mg/kg/jour était un poids légèrement plus faible des ratons dans l'une des deux études.

Dans une étude de segment II effectuée chez des lapins, de l'itraconazole à raison de 5 mg/kg/jour (17 femelles), 20 mg/kg/jour (15 femelles) et 80 mg/kg/jour (16 femelles) a été administré par gavage du jour 6 au jour 18 de la gestation. On a noté une baisse du taux d'implantation chez les lapines ayant reçu 20 mg/kg/jour, mais cette observation est un effet préalable au dosage. Dans cette étude, on n'a observé aucun effet embryotoxique ou tératogène. Une deuxième étude a porté sur l'administration par gavage d'itraconazole sous forme de granulés utilisés en clinique à des groupes de lapines (15 pour chaque dose), à raison de 25, 50 et 100 mg/kg/jour, du jour 6 au jour 18 de la gestation. Une légère toxicité maternelle a été observée, caractérisée par une réduction de la consommation alimentaire durant et après l'administration de 50 et 100 mg/kg/jour. L'itraconazole n'a exercé aucun effet embryotoxique ou tératogène.

Deux études de segment II sur la reproduction ont également été effectuées chez des souris, au cours desquelles de l'itraconazole a été administré (par gavage du jour 6 au jour 16 de la gestation) à raison de 10, 40 et 160 mg/kg/jour (24 femelles pour chaque dose) dans la première étude et de 40, 80 et 160 mg/kg/jour (30 femelles pour chaque dose) dans la deuxième étude. On n'a noté aucun effet défavorable chez les femelles recevant 10 ou 40 mg/kg/jour ou leurs fœtus. Quelques malformations fœtales (surtout encéphalocèle et macroglossie) sont survenues dans les groupes recevant 80 et 160 mg/kg/jour. La dose de 160 mg/kg/jour a entraîné des effets toxiques chez les mères et des effets embryotoxiques.

Dans une étude spéciale de segment II sur le potentiel tératogène de l'itraconazole chez le rat (10 rates pour chaque dose), on a montré qu'on pouvait réduire les effets embryotoxiques et tératogènes du médicament à la dose de 160 mg/kg en administrant simultanément de l'acide arachidonique. Cet effet protecteur de l'acide arachidonique est semblable à l'effet connu dans le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens. Comme l'itraconazole n'a affiché aucune activité inhibitrice *in vitro* sur les enzymes cibles impliquées dans le métabolisme de l'acide arachidonique, on a postulé qu'il s'agissait d'un mécanisme indirect à médiation surrénalienne.

Pour évaluer cette hypothèse, on a pratiqué une surrénalectomie chez des rates gravides au jour 4 de la gestation. Cette intervention a entraîné une réduction des effets embryotoxiques et tératogènes de l'itraconazole à la dose de 40 mg/kg/jour. Les données indiquent que les effets surrénaux observés à des doses élevées d'itraconazole sont, du moins en partie, responsables des effets défavorables de ce médicament sur la progéniture des rates gravides.

Études de segment III sur la reproduction

On a étudié les effets périnataux et postnatals de l'itraconazole chez le rat (24 rates pour chaque dose) dans le cadre d'une étude de segment III. On a administré de l'itraconazole par gavage à des rates à raison de 5, 20 et 80 mg/kg/jour, du jour 18 de la gestation jusqu'à la fin de la troisième semaine de lactation. Aucun effet défavorable n'a été observé aux doses de 5 ou 20 mg/kg/jour; seuls des signes de toxicité maternelle sont apparus à la dose de 80 mg/kg/jour. À part un effet marginal sur le poids des ratons à la dose de 80 mg/kg/jour, aucun effet embryotoxique, tératogène ou autre n'a été noté chez la progéniture. Dans une étude portant sur la deuxième génération, aucun effet défavorable sur la reproduction n'a été observé chez les rats issus des mères (groupes de 10 rates pour chaque dose) ayant reçu jusqu'à 80 mg/kg/jour d'itraconazole.

Hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HP-β-CD) – Pharmacologie et toxicologie

L'HP-β-CD est une nouvelle molécule porteuse, conçue pour augmenter l'absorption orale et l'exposition aux médicaments. Sur le plan chimique, il s'agit d'un oligosaccharide cyclique constitué de sept unités de glucopyranose et comprenant 4,06 à 5,11 groupes hydroxypropyles par molécule de cyclodextrine.

Pharmacologie

Des études pharmacodynamiques ont montré que l'HP-β-CD ne possédait aucune activité pharmacologique intrinsèque *in vivo* qui puisse contre-indiquer sa présence dans la formulation clinique d'une solution orale d'itraconazole. On ne doit s'attendre à aucune interaction entre l'HP-β-CD et d'autres médicaments, que ce soit sur les plans pharmacodynamique ou métabolique.

La biodisponibilité orale de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine, l'agent solubilisant utilisé dans la solution orale d'itraconazole, est, en moyenne, inférieure à 0,5 % et semblable à celle de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine utilisée seule. La faible biodisponibilité orale de l'HP- β -CD n'est pas modifiée par la présence d'aliments et demeure semblable après l'administration d'une dose unique et de doses répétées.

La pharmacocinétique à la suite de l'administration intraveineuse ou orale d'HP- β -CD est similaire chez l'être humain et chez les animaux de laboratoire. Une dose intraveineuse d'HP- β -CD s'élimine très rapidement du plasma, principalement par excrétion rénale sous forme inchangée. Chez l'animal, la distribution tissulaire est limitée et c'est dans le système urinaire que l'on retrouve les concentrations les plus élevées. L'absorption systémique qui suit l'administration orale d'HP- β -CD intact est faible. L'HP- β -CD est excrétée à raison de 50 à 62 % de la dose sous forme inchangée dans les selles. La flore intestinale métabolise la plus grande partie de ce qui reste, et l'absorption et la distribution tissulaires des produits de dégradation sont également limitées. Après une administration orale, ce sont les tissus gastro-intestinaux qui se révèlent les plus exposés à l'HP- β -CD, tant sous sa forme intacte que sous celle de ses produits de biodégradation. Étant donné la faible absorption systémique de l'HP- β -CD après son administration orale, on peut s'attendre à un effet stimulant de ce produit sur la sécrétion et la motilité intestinales à des doses élevées à partir de 1 500 mg par kg de poids corporel.

Toxicologie

Des études de la toxicité de doses uniques réalisées sur des souris, des rats et des chiens font état d'une grande marge de sécurité de l'HP- β -CD en administration tant orale qu'intraveineuse. Les études de toxicité chronique et subchronique ont révélé que la majorité des effets étaient de nature adaptative (modifications histologiques du système urinaire, ramollissement des selles, activation du SPM) et ont montré une bonne réversibilité. Des modifications hépatiques légères et réversibles se sont produites à des quantités environ 30 fois supérieures à la dose d'HP- β -CD présente dans la solution orale d'itraconazole destinée à l'être humain.

L'HP- β -CD administrée par voie orale à des jeunes chiens de race Beagle à raison de 1 200 mg/kg pendant une période maximale de 13 semaines (avec une période de rétablissement de 4 semaines) a été cliniquement bien tolérée; aucun effet n'a été observé comparativement aux animaux témoins au moment des examens histopathologiques et de laboratoire.

Mutagénicité

La structure chimique de l'HP- β -CD ne permet pas de soupçonner une activité génotoxique. Les recherches de lésions de l'ADN, de mutations géniques et d'aberrations chromosomiques n'ont révélé aucune activité génotoxique de l'HP- β -CD, que ce soit *in vivo* ou *in vitro*.

Cancérogénicité

Une augmentation de l'incidence de néoplasmes du côlon et du pancréas exocrine a été constatée lors d'une étude de cancérogénicité chez le rat. La fréquence légèrement plus élevée des adénocarcinomes du côlon a été observée à la dose de 5 000 mg/kg. Elle s'est par ailleurs révélée liée à des modifications de type hypertrophique/hyperplasique et inflammatoire de la muqueuse colique, sous l'effet de l'accroissement des pressions osmotiques dû à l'HP- β -CD. En revanche, aucun indice ne permet de croire que l'HP- β -CD exerce une activité tumorigène intrinsèque sur le côlon. L'hyperplasie et la néoplasie du pancréas exocrine, liées à l'action mitogène de la

cholécystokinine (CCK), n'ont été observées que dans les études au cours desquelles l'HP-β-CD a été administrée aux rats par voie orale. L'importance clinique de ces constatations est inconnue.

Par ailleurs, on a observé que l'HP-β-CD provoquait une hyperplasie et une néoplasie du pancréas exocrine du rat après l'administration orale de doses de 500, 2 000 ou 5 000 mg/kg/j pendant 25 mois. Le mécanisme responsable le plus probable serait que l'administration orale d'HP-β-CD entraînerait une hyperplasie des cellules acineuses du pancréas exocrine médiée par la cholécystokinine (CCK). Ce phénomène, apparemment spécifique du rat, n'a pas été constaté chez la souris au cours d'une étude du pouvoir cancérogène aux doses de 500, 2 000 et 5 000 mg/kg/j pendant 22 à 23 mois.

Cette constatation n'a pas non plus été faite lors de l'administration chronique d'HP-β-CD pendant 12 mois à des chiens (jusqu'à 2 000 mg par kg de poids corporel; huit chiens dans chaque groupe) ou pendant deux ans à des singes cynomolgus femelles (800/400 mg par kg de poids corporel; 13 singes dans chaque groupe); cette administration n'a provoqué aucune transformation pancréatique de type hyperplasique/néoplasique.

Reproduction et tératologie

L'HP-β-CD ne présente aucun effet défavorable sur la fertilité, ni action embryotoxique directe, ni effet tératogène.

RÉFÉRENCES:

Monographie de produit -SPORANOX® (Itraconazole solution orale) 10 mg/ml, Janssen Inc., Numéro de contrôle de la présentation 275526; Date of Révision: 3 Octobre, 2023.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrODAN ITRACONAZOLE Solution orale d'itraconazole

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre la solution orale **ODAN ITRACONAZOLE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur la solution orale **ODAN ITRACONAZOLE** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Troubles cardiaques (touchant le cœur) :** La solution orale ODAN ITRACONAZOLE ne doit pas être donnée à des patients qui ont ou qui ont eu des troubles cardiaques comme une insuffisance cardiaque congestive. Des signes ou symptômes d'une insuffisance cardiaque congestive peuvent être observés avec l'utilisation de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE. En cas de signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, l'utilisation de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE doit être arrêtée (voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**).
- **Interactions médicamenteuses :** Certains médicaments NE doivent PAS être pris pendant un traitement par la solution orale ODAN ITRACONAZOLE (voir l'encadré **Interactions médicamenteuses graves** et la section **Les produits suivants pourraient interagir avec la solution orale ODAN ITRACONAZOLE**).
- **Troubles hépatiques (touchant le foie) :** De rares cas de toxicité hépatique, d'insuffisance hépatique et de décès ont été observés avec la solution orale ODAN ITRACONAZOLE. En cas de troubles hépatiques, le traitement par la solution orale ODAN ITRACONAZOLE doit être arrêté (voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**).

Pourquoi utilise-t-on la solution orale ODAN ITRACONAZOLE?

ODAN ITRACONAZOLE est un médicament sur ordonnance utilisé pour traiter des infections fongiques de la bouche et de la gorge :

- chez les patients adultes séropositifs au VIH;
- chez les patients dont le système immunitaire est affaibli.

Comment la solution orale ODAN ITRACONAZOLE agit-elle?

ODAN ITRACONAZOLE passe dans la circulation du sang et s'achemine vers la région de l'infection.

Quels sont les ingrédients de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE?

Ingrédient médicinal : itraconazole

Ingrédient non-médicinal : de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine, du sorbitol, du propylène glycol, de l'acide chlorhydrique, arôme de cerise, du saccharinate de sodium, de l'hydroxyde de sodium et de l'eau purifiée.

ODAN ITRACONAZOLE se présente sous la forme pharmaceutique suivante

- Solution orale à 10 mg/mL
- Vous recevrez ODAN ITRACONAZOLE dans un flacon en verre. Ce flacon contiendra 150 mL de solution (à 10 mg d'itraconazole par millilitre) accompagné d'un godet doseur.
- Un godet doseur plein contient 10 mL de solution, ce qui correspond à 100 mg d'itraconazole.

N'utilisez pas la solution orale ODAN ITRACONAZOLE dans les cas suivants :

- si vous avez une insuffisance cardiaque congestive, ODAN ITRACONAZOLE pourrait l'aggraver.
 - Si votre professionnel de la santé décide de vous prescrire ODAN ITRACONAZOLE, assurez-vous d'obtenir de l'assistance médicale immédiate si vous présentez des signes d'insuffisance cardiaque (voir la section **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à la solution orale ODAN ITRACONAZOLE?**).
- si vous prenez certains médicaments (voir la section **Les produits suivants pourraient interagir avec la solution orale ODAN ITRACONAZOLE**).
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à l'itraconazole, à l'un des ingrédients contenus dans la solution orale ODAN ITRACONAZOLE ou à l'un des composants du contenant (voir la section **Quels sont les ingrédients de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE?**).

Le traitement par ODAN ITRACONAZOLE ne convient pas à toutes les personnes. Votre professionnel de la santé décidera si ODAN ITRACONAZOLE est le traitement approprié pour vous. Certains patients ne doivent pas prendre ODAN ITRACONAZOLE parce qu'ils pourraient présenter certains problèmes de santé ou être en train de prendre des médicaments pouvant entraîner des problèmes de santé graves ou mettre leur vie en danger.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser la solution orale ODAN ITRACONAZOLE, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez un taux élevé d'enzymes hépatiques ou une anomalie de ces enzymes, si vous présentez une maladie du foie ou si vous avez présenté une atteinte hépatique toxique avec la prise d'autres médicaments; ou si vous êtes atteint de problèmes hépatiques, il pourrait être nécessaire d'ajuster votre dose de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE;
- si vous avez ou avez eu une maladie cardiaque, y compris une insuffisance cardiaque congestive;
- si vous avez un problème rénal; ou si vous avez un trouble rénal, il pourrait être nécessaire d'ajuster votre dose de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE;
- si vous avez une maladie pulmonaire, y compris la fibrose kystique.

Autres mises en garde

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La solution orale ODAN ITRACONAZOLE peut parfois causer des étourdissements, une vision trouble/double ou une perte auditive. Si vous présentez ces symptômes, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines.

Enfants et adolescents (de moins de 18 ans)

ODAN ITRACONAZOLE n'est pas recommandé chez les enfants car les données scientifiques sur l'utilisation de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE chez les enfants sont limitées.

Grossesse

Ne prenez pas la solution orale ODAN ITRACONAZOLE si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse. Si vous prenez la solution orale ODAN ITRACONAZOLE, n'envisagez pas une grossesse au cours des 2 mois qui suivent la fin de votre traitement.

Si vous êtes enceinte et que votre professionnel de la santé décide que votre état nécessite un traitement urgent par la solution orale ODAN ITRACONAZOLE, il vous expliquera les risques de ce traitement pendant la grossesse.

Des malformations congénitales graves ont été observées chez les petits de femelles animales et chez les enfants de femmes traitées par l'itraconazole pendant la grossesse. On ignore si ces malformations ont été causées par l'itraconazole. Une méthode contraceptive de barrière efficace doit toujours être utilisée même si vous ou votre partenaire utilisez d'autres méthodes de contraception telles que la pilule ou un autre type de thérapie hormonale (p. ex. implants, injections). ODAN ITRACONAZOLE peut demeurer dans votre sang un certain temps après l'arrêt du traitement. Par conséquent, vous devez utiliser une méthode efficace de contraception pendant 2 mois après l'arrêt du traitement par ODAN ITRACONAZOLE.

Allaitement

Ne prenez pas la solution orale ODAN ITRACONAZOLE si vous allaitez, ou bien arrêtez l'allaitement si vous prenez ODAN ITRACONAZOLE.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Les médicaments figurant dans la liste suivante NE doivent PAS être pris pendant un traitement par la solution orale ODAN ITRACONAZOLE :

NE prenez PAS la solution orale ODAN ITRACONAZOLE si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- asunaprévir (avec adjuvant) pour traiter le virus de l'hépatite C;
- éplérénone, félodipine, ivabradine, ranolazine pour traiter l'angine de poitrine (douleur en étau dans la poitrine) ou l'hypertension artérielle;
- ticagrélor, apixaban, rivaroxaban pour ralentir la formation de caillots sanguins;
- élétriptan pour traiter la migraine;
- lomitapide, lovastatine, simvastatine pour abaisser le taux de cholestérol;
- triazolam, des somnifères;
- disopyramide, dronédarone, quinidine pour traiter les battements cardiaques irréguliers;
- lurasidone, pimozide, pour traiter les troubles psychotiques;
- méthadone pour soulager la douleur intense ou pour prendre en charge la toxicomanie;
- irinotécan, un médicament contre le cancer;
- dihydroergotamine ou ergotamine (appelées alcaloïdes de l'ergot) pour traiter la migraine;

- ergométrine (ergonovine) (appelée alcaloïde de l'ergot) pour contrôler les saignements et maintenir les contractions utérines après l'accouchement;
- dompéridone pour traiter la nausée et les vomissements;
- isavuconazole; pour traiter les infections fongiques;
- naloxéol pour traiter la constipation causée par la prise d'analgésiques opioïdes; □ éliglustat pour traiter la maladie de Gaucher de type 1.

En cas de maladie des reins ou du foie, ne prenez jamais la solution orale ODAN ITRACONAZOLE si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- colchicine pour traiter la goutte;
- fésotérodine ou solifénacine lorsqu'ils sont utilisés pour soulager l'irritation de la vessie.

Médicaments qui ne doivent JAMAIS être pris pendant que vous prenez la solution orale ODAN ITRACONAZOLE, si vous êtes atteint de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphome à petits lymphocytes et que vous souhaitez commencer à prendre ce médicament ou que vous effectuez des ajustements de votre dose :

- vénétoclax

Attendre au moins 2 semaines après avoir arrêté la solution orale ODAN ITRACONAZOLE avant de prendre ces médicaments.

Certains médicaments ne doivent absolument pas être pris en même temps que la solution orale ODAN ITRACONAZOLE; si vous devez prendre d'autres médicaments en même temps que la solution orale ODAN ITRACONAZOLE, il faudra, dans certains cas, apporter des changements (de dose par exemple).

Les produits suivants pourraient interagir avec la solution orale ODAN ITRACONAZOLE :

Médicaments qui peuvent réduire l'activité de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE et qui NE sont PAS recommandés, à moins que votre professionnel de la santé juge qu'ils sont nécessaires :

- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne pour traiter l'épilepsie; □ isoniazide, rifabutine, rifampicine pour traiter la tuberculose; □ éfavirenz, névirapine pour traiter le VIH et le sida.

Vous devez toujours informer votre professionnel de la santé si vous prenez l'un ou l'autre de ces produits afin qu'il puisse prendre les mesures appropriées.

Attendre au moins 2 semaines après avoir arrêté ces médicaments avant de prendre la solution orale ODAN ITRACONAZOLE.

Médicaments NON recommandés, à moins que votre professionnel de la santé juge qu'ils sont nécessaires :

- axitinib, bosutinib, cabazitaxel, cabozantinib, céritinib, cobimétinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, docétaxel, entrectinib, glasdégib, ibrutinib, lapatinib, nilotinib, olaparib, pazopanib, régorafénib, sunitinib, talazoparib, trabectedine, trastuzumab emtansine, alcaloïdes de la pervenche pour le traitement du cancer;

- riociguat, sildénafil, tadalafil, lorsqu'ils sont utilisés pour traiter l'hypertension pulmonaire (hausse de la tension artérielle dans les vaisseaux sanguins des poumons);
- évérolimus, rapamycine (aussi connue sous le nom de sirolimus), habituellement administrés après une greffe d'organe;
- conivaptan, tolvaptan pour traiter un faible taux de sodium dans le sang;
- édoxaban pour ralentir la formation de caillots sanguins;
- alfuzosine, silodosine pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate;
- aliskirène pour traiter l'hypertension;
- carbamazépine pour traiter l'épilepsie;
- colchicine pour traiter la goutte;
- darifénacine pour traiter l'incontinence urinaire;
- fentanyl, un médicament puissant pour soulager la douleur;
- vorapaxar pour traiter les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux (AVC);
- salmétérol pour faciliter la respiration;
- tamsulosine pour traiter l'incontinence urinaire masculine;
- vardénafil pour traiter la dysfonction érectile;
- *Saccharomyces boulardii* pour traiter la diarrhée; □ lumacaftor/ivacaftor pour traiter la fibrose kystique.

Attendre au moins 2 semaines après avoir arrêté ces médicaments avant de prendre la solution orale ODAN ITRACONAZOLE.

Médicaments NON recommandés lorsque vous prenez une dose stable de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE:

- vénétoclax

Attendez au moins 2 semaines après l'arrêt de ODAN ITRACONAZOLE en solution orale avant de commencer à prendre ce médicament, à moins que votre professionnel de la santé considère que cela est nécessaire.

Médicaments pouvant nécessiter un changement de dose (de la solution orale ODAN ITRACONAZOLE ou de l'autre médicament) :

- ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine, des antibiotiques;
- bosentan, digoxine, nadolol et certains inhibiteurs des canaux calciques, y compris le vérapamil, qui agissent sur le cœur ou les vaisseaux sanguins;
- guanfacine pour traiter le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH); □ diltiazem pour traiter l'hypertension;
- cilostazol, coumarines (p. ex. la warfarine), dabigatran, qui ralentissent la formation de caillots sanguins;
- budésonide, cyclésonide, dexaméthasone, fluticasone, méthylprednisolone (des médicaments administrés par la bouche, injection ou inhalation pour traiter des affections comme les inflammations, l'asthme et les allergies);
- cyclosporine, tacrolimus, temsirolimus, habituellement administrés après une greffe d'organe;
- cobicistat, elvitégravir avec adjuvant, fumarate de ténofovir disoproxil (FTD), maraviroc et inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, darunavir avec adjuvant, fosamprenavir potentialisé par le ritonavir, saquinavir pour le traitement du VIH et du sida;

- diénogest, ulipristal employés comme contraceptifs;
- daclatasvir, glécaprévir/pibrentasvir, elbasvir/grazoprévir pour le traitement du virus de l'hépatite C;
- bortézomib, brentuximab védotine, busulfan, erlotinib, géfitinib, idéalisisib, imatinib, ixabépilone, nintédanib, pémigatinib, ponatinib, ruxolitinib, sonidégib, trétinoïne (orale), vandétanib pour le traitement du cancer;
- alprazolam, brotizolam, buspirone, midazolam (i.v.), pérospirone, rameltéon pour l'anxiété ou pour vous aider à dormir (tranquillisant);
- alfentanil, buprénorphine, oxycodone, sufentanil, des médicaments puissants pour soulager la douleur;
- répaglinide, saxagliptine pour traiter le diabète;
- aripiprazole, halopéridol, quétiapine, rispéridone pour traiter la psychose;
- zopiclone pour traiter l'insomnie;
- aprépitant, nétupitant pour traiter les nausées et vomissements durant un traitement contre le cancer;
- lopéramide pour traiter la diarrhée;
- fésotérodine, imidafénacine, oxybutynine, solifénacine, toltérodine pour soulager l'irritation de la vessie;
- dutastéride pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate;
- sildénafil, tadalafil pour traiter la dysfonction érectile;
- praziquantel pour traiter les infestations de douves et de vers solitaires;
- bilastine, ébastine, rupatadine pour les allergies;
- réboxétine, venlafaxine pour traiter la dépression et l'anxiété;
- quinine pour traiter le paludisme;
- atorvastatine pour abaisser le cholestérol;
- méloxicam pour traiter l'inflammation et la douleur dans les articulations;
- cinacalcet pour traiter une parathyroïde hyperactive;
- mozavaptan pour traiter un faible taux de sodium dans le sang;
- alitrétinoïne (formulation orale) pour traiter l'eczéma;
- cabergoline pour traiter la maladie de Parkinson;
- cannabinoïdes pour traiter les nausées et les vomissements, la perte de poids chez les patients ayant des problèmes du système immunitaire, et les spasmes musculaires chez les patients atteints de sclérose en plaques;
- ivacaftor pour traiter la fibrose kystique; □ galantamine pour traiter la maladie d'Alzheimer.

Comment utiliser la solution orale ODAN ITRACONAZOLE?

Vous devez toujours prendre la solution orale ODAN ITRACONAZOLE à jeun. Vous NE devez NI manger NI boire pendant une heure après avoir pris la solution orale ODAN ITRACONAZOLE.

N'utilisez pas la solution orale ODAN ITRACONAZOLE pour traiter une affection pour laquelle elle n'a pas été prescrite. Ne donnez la solution orale ODAN ITRACONAZOLE à personne d'autre, même à quelqu'un qui présente les mêmes symptômes que vous. Ce produit pourrait lui nuire.

NE prenez PAS de capsules ODAN ITRACONAZOLE à la place de la solution orale sans en avoir discuté avec votre professionnel de la santé.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé décidera quelle est la bonne dose pour vous.

Selon le type d'infection que vous avez, vous prendrez la solution orale ODAN ITRACONAZOLE une ou deux fois par jour pendant la durée indiquée par votre professionnel de la santé.

Servez-vous du godet doseur pour mesurer la quantité de solution requise.

- La solution orale ODAN ITRACONAZOLE doit être versée dans la partie graduée du godet indiquant les différentes doses (2,5 mL, 5 mL et 10 mL).
- Des flèches sur la paroi du godet indiquent dans quelle partie il faut verser la solution.
- Vous devrez faire tourner la solution dans votre bouche pendant environ 20 secondes avant de l'avaler et éviter de vous rincer la bouche.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de ODAN ITRACONAZOLE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous ne prenez pas une dose de solution orale ODAN ITRACONAZOLE, demandez à votre professionnel de la santé ce que vous devez faire. Ne prenez pas une dose double pour compenser une dose non prise.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à la solution orale ODAN ITRACONAZOLE?

Lorsque vous prenez la solution orale ODAN ITRACONAZOLE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

- résultats élevés des taux de triglycérides (graisses dans le sang)
- résultats élevés aux examens du foie
- nausées
- estomac dérangé
- vomissements
- douleurs abdominales
- constipation
- excès de gaz dans l'estomac
- diarrhée
- toux
- liquide dans les poumons
- voix altérée
- inflammation des sinus
- inflammation du nez
- infection des voies respiratoires supérieures
- maux de tête
- étourdissements

- troubles menstruels
- dysfonction érectile
- confusion
- tremblements
- somnolence
- fatigue
- frissons
- faiblesse ou douleur musculaire
- douleur articulaire
- douleur thoracique
- enflure généralisée
- goût désagréable perte de cheveux
- inflammation du pancréas
- fièvre
- transpiration excessive

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENTS			
Troubles cardiaques : apparition d'un essoufflement, d'une enflure inhabituelle des pieds, des chevilles ou des jambes, d'une prise de poids soudaine, d'une fatigue inhabituelle, de crachats blancs ou rosés, d'une augmentation inhabituelle de la fréquence cardiaque, de réveils inhabituels la nuit		✓	
Troubles hépatiques (touchant le foie) : fatigue inhabituelle, perte de l'appétit, peau ou yeux jaunes, urine foncée, selles claires			✓
Troubles nerveux : fourmillements, engourdissement, diminution du sens du toucher, faiblesse des membres, douleur, picotement, sensation de piquûre ou de brûlure			✓

Hypersensibilité : éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, difficulté à respirer ou essoufflement et/ou enflure du visage			✓
Trouble cutané grave : éruption cutanée étendue accompagnée de peau qui pèle et d'ampoules dans la bouche, les yeux et les parties génitales, ou éruption cutanée avec petites pustules ou ampoules			✓
Vision trouble ou double		✓	
Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Acouphènes (tintements dans les oreilles)		✓	
Photosensitivité (hypersensibilité aux rayons de soleil)			✓
Incontinence urinaire (perte du contrôle de l'urine ou mictions beaucoup plus fréquentes que d'habitude)		✓	
Symptômes de perte auditive^a			✓

^a On a signalé des cas de perte auditive temporaire ou permanente chez des patients prenant ODAN ITRACONAZOLE.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez la solution orale ODAN ITRACONAZOLE à température ambiante (15 à 30 °C). Étant donné que ce médicament ne peut être conservé que pendant un certain temps, il faut jeter toute quantité de solution orale ODAN ITRACONAZOLE non utilisée trois mois après l'ouverture du flacon.

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

Pour en savoir plus sur la solution orale ODAN ITRACONAZOLE :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et inclut ces informations sur les médicaments pour le consommateur en visitant le site Web de Santé Canada :
(<https://health.products.canada.ca/dpdbdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>)
ou en contactant le promoteur, Odan Laboratories Ltd. au : 1-888-666-6326.

Ce dépliant a été préparé par Odan Laboratories Ltd. Pointe Claire, QC H9R 2Y6

Dernière révision : 26 janvier, 2024