

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
7 juin 2017

### *itraconazole*

#### SPORANOX 100 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 334 628 8 8)

#### SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable

B/1 flacon en verre de 150 ml (CIP : 34009 345 020 6 4)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	J02AC02 (Antimycosique à usage systémique : dérivé triazolé)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><b><u>SPORANOX, gélule :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• « Mycoses superficielles             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kératites fongiques notamment à <i>Aspergillus</i>.</li> <li>- Pityriasis versicolor, dermatophyties cutanées : lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.</li> <li>- L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.</li> </ul> </li> <li>• Mycoses systémiques ou viscérales             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspergillomes inopérables symptomatiques.</li> <li>- Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante, y compris chez l'immunodéprimé.</li> <li>- Aspergillose invasive de l'immunodéprimé : l'expérience est encore trop limitée pour préciser la place de l'itraconazole par rapport à l'amphotéricine B, en particulier chez le neutropénique. Quelques observations suggèrent son intérêt en relais de l'amphotéricine B sans qu'il soit possible de préciser la durée utile du traitement d'attaque par l'amphotéricine B.</li> <li>- Chromomycoses.</li> <li>- Histoplasmoses.</li> <li>- Paracoccidioïdomycoses.</li> </ul> </li> </ul>

- Sporotrichoses et autres mycoses rares à germes sensibles. »

**SPORANOX, solution buvable :**

**« Ce médicament est indiqué dans le traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH. »**

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : SPORANOX 100 mg, gélule : 26/02/1992 SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable : 30/12/1997
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle.
Classification ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J02 Antimycosiques à usage systémique J02A Antimycosiques à usage systémique J02AC Dérivés triazoles J02AC02 itraconazole

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 17/07/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 11/04/2012, la Commission a considéré que le SMR de SPORANOX restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### SPORANOX, gélule :

- « Mycoses superficielles
  - Kératites fongiques notamment à *Aspergillus*.
  - Pityriasis versicolor, dermatophyties cutanées : lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.
  - L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.
- Mycoses systémiques ou viscérales
  - Aspergillomes inopérables symptomatiques.
  - Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante, y compris chez l'immunodéprimé.
  - Aspergillose invasive de l'immunodéprimé : l'expérience est encore trop limitée pour préciser la place de l'itraconazole par rapport à l'amphotéricine B, en particulier chez le neutropénique.  
Quelques observations suggèrent son intérêt en relais de l'amphotéricine B sans qu'il soit possible de préciser la durée utile du traitement d'attaque par l'amphotéricine B.
  - Chromomycoses.
  - Histoplasmoses.
  - Paracoccidioïdomycoses.
  - Sporotrichoses et autres mycoses rares à germes sensibles ».

#### SPORANOX, solution buvable :

« Ce médicament est indiqué dans le traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes chez les patients infectés par le VIH. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

## 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité : une revue de Cochrane ayant évalué les traitements oraux (terbinafine, itraconazole, fluconazole, griséofulvine) des infections fongiques cutanées du pied<sup>1</sup>.

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> avril 2011 au 31 mars 2016). Au cours de cette période, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatifs du 17/08/2016, 29/08/2016 et 24/11/2016) et ont notamment concerné les rubriques « 4.3 Contre-indications », « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » (cf. annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel - hiver 2016), la spécialité SPORANOX 100 mg, gélule a fait l'objet de 2 335 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

La spécialité SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable n'est pas suffisamment prescrite en ville pour figurer dans ce panel.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les mycoses systémiques ou viscérales, sur les mycoses superficielles et sur les candidoses orales et/ou œsophagiennes et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>2,3,4,5,6</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 11/04/2012, la place de SPORANOX dans la stratégie thérapeutique, décrite ci-après, n'a pas été modifiée :

---

<sup>1</sup> Bell-Syer SE, Khan SM, Torgerson DJ. Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD003584.

<sup>2</sup> Patterson TF. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;15;63(4):e1-e60.

<sup>3</sup> Pappas PG. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 ; 15;62(4):e1-50.

<sup>4</sup> Galgiani JN. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2016 ; 15;63(6):e112-46.

<sup>5</sup> Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Rapport 2013.

<sup>6</sup> Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Polycopié national. 2014.

- Mycoses systémiques ou viscérales

L'aspergillose invasive disséminée de l'immunodéprimé est une infection pulmonaire grave qui survient principalement après greffe de moelle osseuse ou chimiothérapie d'induction de leucémie aiguë. Le voriconazole par voie intraveineuse est le traitement de première intention, relayé par la forme orale. La caspofungine, le posaconazole et l'itraconazole représentent des alternatives par voie orale.

Les aspergilloses broncho-pulmonaires et pulmonaires nécrosantes sont le plus souvent observées chez les immunodéprimés. L'itraconazole peut être proposé en première intention en alternative au voriconazole, en association à une corticothérapie.

L'aspergillome est dû au développement d'une masse mycélienne dans une cavité broncho-pulmonaire (caverne tuberculeuse, bulle d'emphysème...). Le traitement de première intention est la chirurgie. En cas de contre-indication ou en complément de la chirurgie, l'itraconazole peut être utilisé mais la dose et la durée du traitement ne sont pas parfaitement établies.

Les chromomycoses sont dues à des espèces sensibles à l'itraconazole ; l'alternative thérapeutique est la terbinafine.

Les mycoses exotiques (histoplasmoses, paracoccidioïdomycoses, sporotrichoses, pénicillioses à *P. marneffeï*, blastomycoses) sont des infections fongiques rares en France, pouvant toucher les patients immunodéprimés, mais de plus en plus fréquemment observées après un voyage en zone d'endémie. Les formes pulmonaires aiguës isolées guérissent habituellement spontanément.

En cas d'absence d'amélioration, de persistance de la fièvre ou en cas de symptomatologie pulmonaire aiguë, l'itraconazole est le traitement de première intention.

- Mycoses superficielles

Dans les mycoses superficielles, le traitement par voie locale est le plus souvent suffisant. Dans les dermatophyties, un traitement systémique n'est nécessaire qu'en cas de lésions étendues, multiples, anciennes et/ou récidivantes. Dans le traitement du pityriasis versicolor, un traitement oral est exceptionnellement nécessaire en cas d'infection répandue ne répondant pas aux traitements topiques.

Lorsqu'un traitement oral est nécessaire, l'itraconazole n'est pas l'antifongique de première intention. L'efficacité de l'itraconazole n'a pas été déterminée dans les onychomycoses.

- Candidoses orales et/ou œsophagiennes

Le traitement précoce de la candidose orale limite le risque de survenue d'une candidose œsophagienne. Les premiers épisodes de candidose buccale sont traités par antifongiques locaux en bains de bouche ou en comprimés muco-adhésifs (nystatine, amphotéricine B, miconazole).

Chez l'immunodéprimé, la candidose orale nécessite en première intention un traitement par un antifongique local. En cas de mauvaise observance, d'échec du traitement local ou de forme étendue, on utilise le fluconazole. En cas de candidoses réfractaires au fluconazole, l'itraconazole en solution buvable peut être proposé.

Une candidose œsophagienne nécessite un traitement de première intention par le fluconazole per os. L'itraconazole en solution, l'amphotéricine B sous forme liposomale en cas d'insuffisance rénale, sont des traitements de deuxième intention. D'autres antifongiques, tels la caspofungine, le voriconazole en comprimé muco-adhésif, la micafungine ou le posaconazole, peuvent être utilisés en cas d'échec clinique ou selon les données de l'antifongigramme.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 11/04/2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les mycoses systémiques, en particulier les aspergilloses et les histoplasmoses, sont des infections hétérogènes parfois sévères dont le traitement est indispensable. Les infections mycosiques cutanéomuqueuses sont habituellement des lésions superficielles peu sévères mais gênantes.
- ▶ Les spécialités SPORANOX entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités SPORANOX est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention selon l'indication thérapeutique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPORANOX reste important dans les indications de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## Tableau comparatif des RCP

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p>Ce médicament est CONTRE-INDIQUÉ dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit,</li> <li>• En association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs, le bépridil, le cisapride, la mizolastine, le pimozide, l'atorvastatine, la simvastatine, le sertindole, le triazolam, le vardénafil (chez l'homme de plus de 75 ans)</li> <li>• L'allaitement est contre-indiqué si le nourrisson est traité par cisapride (voir rubrique 4.6).</li> </ul> <p>SPORANOX gélule ne doit pas être administré aux patients ayant une dysfonction ventriculaire démontrée tels qu'une insuffisance cardiaque congestive ou des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sauf en cas d'infections sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. (cf. rubrique 4.4.)</p>	<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p>Ce médicament est CONTRE-INDIQUÉ dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des composants du produit,</li> <li>• <del>En association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs, le bépridil, le cisapride, la mizolastine, le pimozide, l'atorvastatine, la simvastatine, le sertindole, le triazolam, le vardénafil (chez l'homme de plus de 75 ans)</del></li> <li>• <del>L'allaitement est contre-indiqué si le nourrisson est traité par cisapride (voir rubrique 4.6).</del></li> <li>• SPORANOX gélule ne doit pas être administré aux patients ayant une dysfonction ventriculaire démontrée tels qu'une insuffisance cardiaque congestive ou des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sauf en cas d'infections sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. (cf. rubrique 4.4.)</li> <li>• <u>La co-administration d'un grand nombre de substrats du CYP3A4 est contre-indiquée avec SPORANOX gélule. Une augmentation de la concentration plasmatique de ces médicaments, provoquée par la co-administration avec l'itraconazole, peut augmenter ou prolonger les effets thérapeutiques ou indésirables à un tel niveau que des situations potentiellement graves peuvent survenir. Par exemple l'augmentation de la concentration plasmatique de certains de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et des tachycardies ventriculaires incluant la survenue de torsades de pointes, une arythmie potentiellement létale (des exemples spécifiques sont listés dans la rubrique 4.5).</u></li> <li>• <u>SPORANOX gélule ne doit pas être administré en association avec : les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (tels que dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine, methysergide), l'alfuzosine, l'aliskiren, l'atorvastatine, l'avanafil, la colchicine (chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère), le dabigatran, la dapoxétine, la dompéridone, la dronédarone, l'éplérenone, la fésotérodine (chez les sujets ayant une atteinte de la fonction rénale modérée à sévère ou un trouble de la fonction hépatique modéré à sévère), l'ivabradine, le lométapide, la lurasidone, le millepertuis, la mizolastine, l'association ombitasvir + paritaprévir, le pimozide, la quétiapine, la quinidine, la ranolazine, le sildénafil (dans l'indication du traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire), la simvastatine, la solifénacine (chez les sujets ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ou une insuffisance hépatique modérée à sévère), la télithromycine (chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique sévère), le ticagrélol, le vardénafil (chez l'homme de plus de 75 ans) (voir rubrique 4.5).</u></li> </ul>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><u>Mises en garde</u></p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><u>Mises en garde</u></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p>[...]</p> <p>Ce médicament est GENELEMENT DECONSEILLE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>en association avec l'alfuzosine, le busulfan, la buspirone, l'ébastine, l'halofantrine, les immunosuppresseurs, l'irinotécan, la lercanidipine, la luméfántrine, le midazolam per os, la quétiapine, la quinidine, le tacrolimus, la toltérodine, le vardénafil (chez l'homme jusqu'à 75 ans) et les vinca-alcaloïdes cytotoxiques.</li> </ul> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p>Ce médicament est <del>GENELEMENT</del> DECONSEILLE dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>en association avec <del>l'alfuzosine</del>, <del>l'apixaban</del>, <del>la bédaguiline</del>, <del>la buspirone</del>, le busulfan, la <del>buspirone</del>, <del>colchicine</del> (sauf chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère : association contre-indiquée, voir rubrique 4.5), <del>la darifénacine</del>, l'ébastine, <del>les inhibiteurs des tyrosines kinases suivants : [axitinib, bosutinib, dabrafénib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib]</del>, l'halofantrine, <del>l'halopéridol</del>, les immunosuppresseurs, <del>[ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus]</del>, <del>les inducteurs enzymatiques suivants : [carbamazépine, dabrafénib, éfavirenz, enzalutamide, esclicarbazépine, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine]</del>, l'irinotécan, la lercanidipine, <del>la luméfántrine</del>, le midazolam per os, <del>la quétiapine</del>, <del>la quinidine</del>, <del>l'oxycodone</del>, le <del>taecrolimus</del>, <del>régorafénib</del>, le rivaroxaban, le riociguat, le siméprévir, le <del>adalafil</del> (dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ou des symptômes et signes de l'hypertrophie bénigne de la prostate), <del>la tamsulosine</del>, la toltérodine, <del>la trabectédine</del>, le vardénafil (chez l'homme jusqu'à 75 ans) et les vinca-alcaloïdes cytotoxiques. (voir rubrique 4.5).</li> </ul> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <p>[...]</p>
<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p>Certains médicaments possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.</p> <p><b>Associations contre-indiquées</b></p> <p><b>+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs</b></p> <p>Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.</p> <p><b>+ Atorvastatine</b></p> <p>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine).</p> <p><b>+ Bépridil</b></p> <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p><b>+ Cisapride</b></p> <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p><b>+ Mizolastine</b></p> <p>Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p>	<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><del>Certains médicaments possèdent la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.</del></p> <p><b>Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)</b></p> <p><b>+ <del>Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (tels que dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine et méthysergide) :</del></b></p> <p>Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.</p> <p><b>+ <del>Alfuzosine+.</del></b></p> <p><del>Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.</del></p> <p><b>+ <del>Aliskiren</del></b></p> <p><del>Augmentation, de près de 6 fois des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables.</del></p> <p><b>+ Atorvastatine</b></p> <p>Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine).</p> <p><b>+ Bépridil</b></p> <p><b>+ <del>Avanafil</del></b></p> <p><del>Augmentation très importante des concentrations plasmatiques de l'avanafil avec risque d'hypotension.</del></p> <p><b>+ Colchicine chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique</b></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p><b>+ Pimozide</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p><b>+ Sertindole</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p><b>+ Simvastatine</b> Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine).</p> <p><b>+ Triazolam</b> Augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration importante de la sédation.</p> <p><b>+ Vardénafil</b> Chez l'homme de plus de 75 ans : augmentation très importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère.</p> <p><b><u>Associations déconseillées</u></b></p> <p><b>+ Alfuzosine</b> Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.</p> <p><b>+ Buspirone</b> Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration importante de la sédation.</p> <p><b>+ Busulfan</b> Avec le busulfan à fortes doses : doublement des concentrations de busulfan par l'itraconazole.</p> <p><b>+ Ebastine</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital).</p> <p><b>+ Halofantrine</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'azolé antifongique. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.</p> <p><b>+ Immunosuppresseurs</b> Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.</p>	<p><b><u>sévère</u></b> <u>Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.</u></p> <p><b>+ <u>Dabigatran</u></b> <u>Augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.</u></p> <p><b>+ <u>Dapoxétine</u></b> <u>Risque majoré de majoration des effets indésirables notamment à type de vertiges ou de syncopes.</u></p> <p><b>+ <u>Dompéridone</u></b> <u>Augmentation des concentrations plasmatiques de dompéridone par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ <u>Dronédarone</u></b> <u>Augmentation importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme.</u></p> <p><b>+ <u>Eplérénone</u></b> <u>Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'éplérénone par l'itraconazole et de ses effets indésirables, notamment l'hyperkaliémie.</u></p> <p><b>+ <u>Fésotérodine chez les sujets avec insuffisance rénale modérée à sévère ou insuffisance hépatique modérée à sévère</u></b> <u>Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes cardiaque.</u></p> <p><b>+ <u>Cisapride</u></b> <u>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</u></p> <p><b>+ <u>Ivabradine</u></b> <u>Augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'itraconazole).</u></p> <p><b>+ <u>Lomitapide</u></b> <u>Augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ <u>Lurasidone</u></b> <u>Augmentation des concentrations plasmatiques de la lurasidone par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ <u>Millepertuis</u></b> <u>Risque de diminution importante des concentrations plasmatiques d'itraconazole, avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.</u></p> <p><b>+ <u>Mizolastine</u></b> <u>Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</u></p> <p><b>+ <u>Ombitasvir + Paritaprévir</u></b> <u>Augmentation des concentrations plasmatiques de la bithérapie par diminution de son métabolisme</u></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p><b>+ Irinotécan</b> Risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.</p> <p><b>+ Lercanidipine</b> Risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.</p> <p><b>+ Luméfantrine</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le torsadogène associé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.</p> <p><b>+ Midazolam per os</b> Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam en cas de traitement par l'azolé antifongique.</p> <p><b>+ Quétiapine</b> Augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.</p> <p><b>+ Quinidine</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, ainsi que d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive (cinchonisme), par diminution du métabolisme hépatique de la quinidine. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et ECG.</p> <p><b>+ Tacrolimus</b> Augmentation possible des concentrations sanguines de tacrolimus (inhibition de son métabolisme intestinal) et de la créatininémie. Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de tacrolimus et adaptation éventuelle de la posologie.</p> <p><b>+ Toltérodine</b> Augmentation des concentrations de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.</p> <p><b>+ Vardénafil (chez l'homme jusqu'à 75 ans)</b> Augmentation très importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère.</p> <p><b>+ Vinca-alcaloïdes cytotoxiques</b> Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique, par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</p> <p><a href="#">Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</a></p>	<p><u>hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Pimozide</b> <del>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</del></p> <p><b>+ Sertindole</b> Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <p><b>+ Quétiapine</b> <u>Augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.</u></p> <p><b>+ Quinidine+</b> <u>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, ainsi que d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive (cinchonisme), par diminution du métabolisme hépatique de la quinidine.</u></p> <p><b>+ Ranolazine</b> <u>Augmentation des concentrations de ranolazine par diminution de son métabolisme par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Sildénafil (dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire)</b> <u>Augmentation très importante des concentrations plasmatiques du sildénafil, avec risque d'hypotension.</u></p> <p><b>+ Simvastatine</b> Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine).</p> <p><b>+ Triazolam</b> <b>+ Solifénacine chez les sujets avec insuffisance rénale modérée à sévère ou insuffisance hépatique modérée à sévère</b> <u>Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme cardiaque.</u></p> <p><b>+ Télithromycine chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère</b> <u>Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme cardiaque.</u></p> <p><b>+ Ticagrélor</b> Augmentation des concentrations plasmatiques de <del>triazolam</del> ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique, <del>avec majoration importante de la sédation par l'itraconazole.</del></p> <p><b>+ Vardénafil</b> <b>+ Chez (chez l'homme de plus de 75 ans : augmentation)</b></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p><b>+ Anticoagulants oraux</b></p> <p>Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'itraconazole et 8 jours après son arrêt.</p> <p><b>+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques</b></p> <p>Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'itraconazole. Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques de l'itraconazole et adaptation éventuelle de sa posologie.</p> <p><b>+ Buprénorphine</b></p> <p>Augmentation des concentrations de buprénorphine par diminution de son métabolisme hépatique, avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buprénorphine pendant le traitement par l'inhibiteur et, le cas échéant, après son arrêt.</p> <p><b>+ Ciclosporine</b></p> <p>Risque d'augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (inhibition de son métabolisme) et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.</p> <p><b>+ Darifénacine</b></p> <p>Augmentation des concentrations de darifénacine avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.</p> <p><b>+ Digoxine</b></p> <p>Augmentation de la digoxinémie avec nausées, vomissements, troubles du rythme. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, de l'ECG et de la digoxinémie avec adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.</p> <p><b>+ Dihydropyridines</b></p> <p>Sauf avec la lercanidipine (association déconseillée), risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.</p> <p><b>+ Hydroquinidine</b></p> <p>Risque d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive : cinchonisme lié à une diminution du métabolisme hépatique de l'antiarythmique par l'itraconazole. Surveillance des concentrations plasmatiques de l'antiarythmique et diminution éventuelle de sa posologie si nécessaire.</p> <p><b>+ Inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (sauf vardénafil)</b></p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE5, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5 à la dose minimale en cas d'association avec l'itraconazole.</p>	<p><u>Augmentation</u> très importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère.</p> <p><u>Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)</u></p> <p><b>+ <u>Apixaban</u></b></p> <p><u>Augmentation</u> <b>Alfuzosine</b></p> <p><u>Risque d'augmentation</u> des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine-l'apixaban par l'itraconazole avec majoration du risque de saignement.</p> <p><b>+ <u>Bédaquiline</u></b></p> <p><u>Augmentation des concentrations plasmatiques de bédaquiline par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><u>Si l'association est nécessaire, une surveillance ECG plus fréquente et de ses effets indésirables une surveillance des transaminases sont recommandées.</u></p> <p><b>+ <u>Buspirone</u></b></p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration importante de la sédation.</p> <p><b>+ <u>Busulfan</u></b></p> <p>Avec le busulfan à fortes doses-: doublement des concentrations de busulfan par l'itraconazole.</p> <p><b>+ <u>Colchicine (sauf chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère : voir association contre-indiquée)</u></b></p> <p><u>Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.</u></p> <p><b>+ <u>Darifénacine</u></b></p> <p><u>Augmentation des concentrations de darifénacine avec risque de majoration de ses effets indésirables.</u></p> <p><u>Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.</u></p> <p><b>+ <u>Ebastine</u></b></p> <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital).</p> <p><b>+ <u>Inhibiteurs des tyrosines kinases : axitinib, bosutinib, dabrafénib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib</u></b></p> <p><b>+ <u>Pour les autres inhibiteurs de tyrosine kinase, voir en associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi</u></b></p> <p><u>Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme.</u>+</p> <p><u>Avec l'ibrutinib, si l'association ne peut être évitée, adaptation de la posologie d'ibrutinib ou</u></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p><b>+ Inhibiteurs des tyrosines kinases</b></p> <p>Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique.</p> <p><b>+ Midazolam IV</b></p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam en cas de traitement par l'azolé antifongique.</p> <p><b>+ Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)</b></p> <p>Diminution des concentrations plasmatiques de l'itraconazole, avec risque d'inefficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne. Surveillance clinique et éventuellement biologique.</p> <p><b>+ Rifampicine</b></p> <p>Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et diminution de l'absorption intestinale par l'itraconazole).</p> <p><b>+ Solifénacine</b></p> <p>Augmentation des concentrations de solifénacine, avec risque de surdosage. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.</p> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p><b>+ Antisécrétoires antihistaminiques H<sub>2</sub></b></p> <p>Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.</p> <p><b>+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons</b></p> <p>Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.</p> <p><b>+ Corticoïdes inhalés (budésonide, fluticasone, mométasone)</b></p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques du corticoïde par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.</p> <p><b>+ Dexaméthasone</b></p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.</p> <p><b>+ Substrats à risque du CYP3A4</b></p> <p>Majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.</p> <p><b>+ Venlafaxine</b></p>	<p><u>interruption temporaire (7 jours).</u></p> <p><b>+ Halofantrine</b></p> <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'azolé/azolé antifongique. Si l'association/l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.</p> <p><b>+ Halopéridol</b></p> <p><u>Risque de troubles du rythme ventriculaire notamment de torsade de pointes, par diminution du métabolisme de l'halopéridol par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus)</b></p> <p>Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique. En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.</p> <p><b>+ Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, dabrafénib, éfavirenz, enzalutamide, esclibazépine, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine)</b></p> <p><u>Diminution des concentrations plasmatiques d'itraconazole, avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.</u></p> <p><b>+ Irinotécan</b></p> <p>Risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.</p> <p><b>+ Lercanidipine</b></p> <p>Risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.</p> <p><b>+ Luméfántrine</b></p> <p>Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre le torsadogène associé. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.</p> <p><b>+ Midazolam per os</b></p> <p><u>Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.</u></p> <p><b>+ Oxycodone</b></p> <p>Augmentation des concentrations plasmatiques de <del>midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation</del> l'oxycodone. Surveillance clinique et <del>réduction</del> adaptation éventuelle de la posologie <del>de midazolam en cas de</del> d'oxycodone pendant la durée du traitement par l'azolé antifongique/l'itraconazole.</p> <p><b>+ Régorafénib</b></p> <p><del>Quétiapine</del></p> <p>Augmentation importante des concentrations plasmatiques de <del>quétiapine</del> régorafénib par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</p> <p><b>+ Riociquat</b></p> <p><u>Augmentation des concentrations plasmatiques de riociquat par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Rivaroxaban</b></p> <p><u>Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de</u></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
<p>Augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.</p> <p><b>+ Zolpidem</b></p> <p>Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.</p> <p><b>+ Zopiclone</b></p> <p>Légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.</p>	<p><del>surdosage</del> <u>saignement.</u></p> <p><b>+ Quinidine</b></p> <p><del>+ Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes, ainsi que d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive (cinchonisme), par diminution du métabolisme hépatique de la quinidine. <b>Siméprévir</b></del></p> <p><u>Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de siméprévir par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Tadalafil (dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ou des symptômes et signes de l'hypertrophie bénigne de la prostate)</b></p> <p><u>Augmentation des concentrations plasmatiques du tadalafil, avec risque d'hypotension.</u></p> <p><b>+ Tamsulosine</b></p> <p><u>Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.</u></p> <p><b>+ Toltérodine</b></p> <p><u>Risque de majoration des effets indésirables.</u></p> <p><b>+ Trabectédine</b></p> <p><u>Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la trabectédine par l'itraconazole. Si l'association ne peut être évitée est nécessaire, surveillance clinique étroite et ECG.</u></p> <p><b>+ Tacrolimus</b></p> <p><del>Augmentation possible des concentrations sanguines de tacrolimus (inhibition de son métabolisme intestinal) et de la créatininémie. Contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de tacrolimus et adaptation éventuelle de la posologie de la trabectédine pendant la durée du traitement par l'itraconazole.</del></p> <p><b>+ Toltérodine</b></p> <p><del>Augmentation des concentrations de toltérodine chez les métaboliseurs lents, avec risque de surdosage.</del></p> <p><b>+ Vardénafil (chez l'homme jusqu'à 75 ans)</b></p> <p><u>Augmentation très importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère.</u></p> <p><b>+ Vinca-alcaloïdes cytotoxiques</b></p> <p><u>Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique, par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</b></p> <p><b>+ Anticoagulants oraux</b></p> <p><b>+ Alfentanil, fentanyl</b></p> <p><u>Augmentation de l'effet dépressur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Antagonistes des canaux calciques (diltiazem, vérapamil, classe des dihydropyridines) sauf lercanidipine (voir en associations déconseillées)</b></p> <p><u>Majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.</u></p> <p><u>De plus avec le vérapamil, bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'itraconazole. Surveillance clinique et ECG. S'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'itraconazole, et après son arrêt, le cas échéant.</u></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
	<p><b>+ Antivitamines K</b> Augmentation de l'effet de l'<del>anticoagulant oral</del><u>antivitamine K</u> et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'<del>anticoagulant oral</del><u>antivitamine K</u> pendant le traitement par l'itraconazole et 8 jours après son arrêt.</p> <p><b>+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques</b></p> <p><b>+ Diminution Aripiprazole</b> <del>Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'itraconazole d'aripiprazole par l'itraconazole. Surveillance clinique. Si possible, dosages plasmatiques et éventuellement adaptation de la posologie d'aripiprazole pendant et après l'arrêt du traitement par l'itraconazole.</del></p> <p><b>+ Bortézomib</b> <del>Risque de majoration des effets indésirables, notamment neurologiques du bortézomib par diminution de l'itraconazole son métabolisme. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de sa posologie la posologie du bortézomib pendant la durée du traitement par l'itraconazole.</del></p> <p><b>+ Bosentan</b> <del>Risque majoré des effets indésirables du bosentan, notamment d'atteintes hépatiques, par diminution de son métabolisme par l'itraconazole. Surveillance clinique et biologique pendant l'association.</del></p> <p><b>+ Buprénorphine</b> Augmentation des concentrations de buprénorphine par diminution de son métabolisme hépatique, avec risque de majoration de ses effets indésirables. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buprénorphine pendant le traitement par l'<del>inhibiteur</del><u>itraconazole</u> et, le cas échéant, après son arrêt.</p> <p><b>+ Ciclosporine</b></p> <p><b>+ Cabazitaxel</b> <del>Risque d'augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine (inhibition de son métabolisme) et de la créatininémie. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.</del></p> <p><b>+ Darifénacine</b> <del>Augmentation des concentrations de darifénacine avec risque de majoration de ses effets indésirables, dose-dépendants du cabazitaxel par inhibition de son métabolisme par l'itraconazole. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine du cabazitaxel pendant le traitement par l'itraconazole.</del></p> <p><b>+ Daclatasvir</b> <del>Augmentation des concentrations de daclatasvir par l'itraconazole. La dose de daclatasvir doit être diminuée à 30 mg 1 fois par jour en cas de co-administration avec l'itraconazole.</del></p> <p><b>+ Digoxine</b> Augmentation de la digoxinémie avec nausées, vomissements, troubles du rythme. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, de l'ECG et de la digoxinémie avec adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.</p> <p><b>+ Dihydropyridines</b></p> <p><b>+ Sauf avec la lercanidipine (association déconseillée), risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution Disopyramide</b> <del>Risque d'augmentation des concentrations du disopyramide et de ses effets indésirables par l'itraconazole. Surveillance clinique et éventuellement adaptation de la posologie du disopyramide.</del></p> <p><b>+ Docétaxel</b> <del>Risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du docétaxel par inhibition de son</del></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
	<p>métabolisme <del>hépatique de la dihydropyridine par l'itraconazole</del>. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie <del>de la dihydropyridine du docétaxel</del> pendant le traitement par l'itraconazole <del>et après son arrêt</del>.</p> <p><del>+ Fésotérodine (sauf chez les sujets avec insuffisance rénale modérée à sévère ou insuffisance hépatique modérée à sévère : voir associations contre-indiquées)</del></p> <p><del>Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme cardiaque. Limiter la dose maximale de fésotérodine à 4 mg par jour lors de la co-administration avec l'itraconazole.</del></p> <p><del>+ Hydroquinidine</del> Risque d'acouphènes et/ou de diminution de l'acuité auditive : cinchonisme lié à une diminution du métabolisme hépatique de l'antiarythmique par l'itraconazole. Surveillance des concentrations plasmatiques de l'antiarythmique et diminution éventuelle de sa posologie si nécessaire.</p> <p><del>+ Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (sauf vardénafil) protéases boostés par ritonavir ou cobicistat</del> <del>Augmentation</del> <del>Risque d'augmentation</del> des concentrations plasmatiques de <del>l'itraconazole</del>. Surveillance clinique. L'administration de doses élevées d'itraconazole n'est pas recommandée (&gt;200 mg par jour).</p> <p><del>+ Inhibiteurs des tyrosines kinases (sauf bosutinib, ibrutinib, axitinib, dabrafénib, dasatinib, nilotinib, sunitinib : voir en associations déconseillées) : cabozantinib, crizotinib, erlotinib, géfitinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, ponatinib, ruxolitinib, sorafénib.</del> <del>Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique.</del></p> <p><del>+ Ivacaftor</del> <del>Augmentation importante des concentrations d'ivacaftor avec risque de majoration des effets indésirables. Réduire la dose du quart, soit 150 mg 1 jour sur 2.</del></p> <p><del>+ Maraviroc</del> <del>Augmentation des concentrations de maraviroc par l'itraconazole. La dose de maraviroc doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'itraconazole.</del></p> <p><del>+ Midazolam IV</del> <del>Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la PDE5sédation. Surveillance clinique et réduction de la posologie de midazolam en cas de traitement par l'itraconazole.</del></p> <p><del>+ Quinine</del> <del>Risque de majoration des effets indésirables de la quinine, notamment troubles du rythme ventriculaire et troubles neurosensoriels (cinchonisme). Surveillance clinique et ECG. Adaptation éventuelle de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'itraconazole et après son arrêt.</del></p> <p><del>+ Sildénafil (dans le traitement de la dysfonction érectile)</del> <del>Augmentation des concentrations plasmatiques du sildénafil, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par l'inhibiteur de la PDE5sildénafil à la dose minimale en cas d'association avec l'itraconazole.</del></p> <p><del>+ Inhibiteurs des tyrosines kinases</del> <del>Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique.</del></p> <p><del>+ Midazolam IV</del></p> <p><del>+ Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation. Solifénacine (sauf chez les sujets</del></p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
	<p><b><u>avec insuffisance rénale modérée à sévère ou insuffisance hépatique modérée à sévère : voir associations contre-indiquées</u></b></p> <p>Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme cardiaques. Limiter la dose maximale de solifénacine à 5 mg par jour lors de la co-administration avec l'itraconazole.</p> <p><b>+ Sufentanil</b> Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et réduction/adaptation de la posologie de midazolam/analgésique opiacé en cas de traitement par l'azolé antifongique/l'itraconazole.</p> <p><b>+ Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)</b> Diminution des concentrations plasmatiques de l'itraconazole, avec risque d'inefficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne. Surveillance clinique et éventuellement biologique.</p> <p><b>+ Rifampicine</b></p> <p><b>+ Diminution des concentrations Tadalafil (dans le traitement de la dysfonction érectile)</b> Augmentation des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des deux anti-infectieux (induction enzymatique par la rifampicine et du tadalafil, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par tadalafil à la dose minimale en cas d'association avec l'itraconazole.</p> <p><b>+ Topiques gastro-résistants, antiacides et adsorbants</b> Risque de diminution de l'absorption intestinale par l'itraconazole de l'itraconazole. Prendre les topiques, les antiacides ou les adsorbants à distance de l'itraconazole (plus de 2 heures si possible).</p> <p><b>+ Solifénacine</b> Augmentation des concentrations de solifénacine, avec risque de surdosage. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de solifénacine.</p> <p><b>Associations à prendre en compte</b></p> <p><b>+ Alprazolam</b> Possible augmentation de l'effet sédatif de l'alprazolam.</p> <p><b>+ Antisécrétoires antihistaminiques H<sub>2</sub></b> Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique/l'itraconazole, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.</p> <p><b>+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons</b> Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique/l'itraconazole, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.</p> <p><b>+ Corticoïdes Aprépitant</b> Augmentation des concentrations d'aprépitant par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</p> <p><b>+ Corticoïdes, notamment inhalés (budésonide, fluticasone, mométasone, ciclesonide, dexaméthasone, méthyprednisolone)</b> Augmentation En cas d'utilisation prolongée par voie orale ou inhalée, augmentation des concentrations plasmatiques du corticoïde par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique/l'itraconazole, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde voire d'une insuffisance surrénalienne.</p> <p><b>+ Dexaméthasone</b></p> <p><b>+ Idélalisib</b> Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone/idélalisib par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur enzymatique, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde/l'itraconazole.</p>

Ancien RCP (2010)	Rectificatifs d'AMM du 17 août 2016, du 29 août 2016 et du 24 novembre 2016
	<p><b>+ Substrats à risque du CYP3A4</b></p> <p><b>+ <u>Majoration Oxybutynine</u></b>  Risque de <u>majoration</u> des effets indésirables <u>propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères</u> de l'oxybutynine.</p> <p><b>+ <u>Salmétérol</u></b>  <u>Augmentation importante des concentrations de salmétérol par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.</u></p> <p><b>+ Venlafaxine</b>  Augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.</p> <p><b>+ <u>Zolpidem</u></b>  Légère augmentation <u>des effets sédatifs de l'effet sédatif</u> du zolpidem.</p> <p><b>+ <u>Zopiclone</u></b>  Légère augmentation <u>des effets sédatifs de l'effet sédatif</u> de la zopiclone.</p>