

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. Nom du médicament

1.1 Nom du produit : ITRAD 100

1.2 Force : ITRACONAZOLE GÉLULES 100MG

1.3 Forme posologique pharmaceutique : Capsule de gélatine dure

2. Qualité et composition quantitative

2.1 Déclaration qualitative

ITRACONAZOLE BP

2.2 Déclaration quantitative

Chaque capsule de gélatine dure contient :

Itraconazole BP.....100mg

(Sous forme de granulés)

Excipients.....QS

Colures approuvées utilisées dans les enveloppes de capsules de gélatine dure vides

Formule de composition quantitative :

TAILLE DU LOT : 1 000 000 CAPSULES

Sr. Non.	Nom des ingrédients	Spéc.	Qté En mg / Capsule	Dépassements. %	Qté en mg/ Capsule avec excès	Qté en kg. Pour Std. Taille du lot	Utilisation
1	Pastilles d'itraconazole	PA	252.500	-	252,5	25.250	actif
2	Billes factices	HI	27.500	-	27.500	2.750	Remplissage
3	Capsule EHGC taille « 2 »	HI	63	3%	63.000	103000	Coquille de capsule

	verte/CT						
--	----------	--	--	--	--	--	--

➤ Ajustez la palette entérosoluble factice selon la densité apparente.

Remarques : * Matériel à prendre sur le test tel quel

Quantity of the material to be added on assay as is basis = $\frac{\text{Qty. req. Per batch}}{\text{Assay as is basis}} \times 100$

3. Formulaire pharmaceutique:

Capuchon vert et gélule de gélatine dure transparente et transparente contenant des pastilles sphériques de couleur blanche.

4. Détails cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

- candidose vulvovaginale,
- candidose oropharyngée,
- Dermatophytoses causées par des organismes sensibles à l'itraconazole (Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum) par exemple tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea manuum,
- Pityriasis versicolor,
- Onychomycose causée par des dermatophytes et/ou des levures,
- Le traitement de l'histoplasmose,
- Les gélules d'itraconazole sont indiquées dans les affections fongiques systémiques suivantes lorsque le traitement antifongique systémique de première intention est inapproprié ou s'est avéré inefficace. Cela peut être dû à une pathologie sous-jacente, à l'insensibilité de l'agent pathogène ou à la toxicité d'un médicament.
- Traitement de la cryptococcose (dont méningite cryptococcique). Chez les patients immunodéprimés atteints de cryptococcose et chez tous les patients atteints de cryptococcose du système nerveux central,
- Traitement de l'aspergillose et de la candidose.
- Traitement d'entretien chez les patients atteints du SIDA pour prévenir la rechute d'une infection fongique sous-jacente.

Les gélules d'itraconazole sont également indiquées dans la prévention des infections fongiques au cours d'une neutropénie prolongée lorsque le traitement standard est considéré comme inapproprié.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les schémas thérapeutiques chez l'adulte pour chaque indication sont les suivants :

LES INDICATIONS	DOSE	DURÉE DU TRAITEMENT	REMARQUES
- Candidose vulvovaginale	200 mg bid1	Un jour	
- Pityriasis versicolor	200 mg une fois par jour	7 jours	
- Tinea corporis, tinea cruris	100 mg une fois par jour ou 200 mg une fois par jour	15 jours ou 7 jours1	
- Tinea pedis, tinea manuum	100 mg une fois par jour	30 jours	
- Candidose oropharyngée	100 mg une fois par jour	15 jours	Augmenter la dose à 200 mg une fois par jour pendant 15 jours chez les patients atteints du SIDA ou neutropéniques en raison d'une altération de l'absorption dans ces groupes
- Onychomycose (ongles avec ou sans atteinte des ongles)	200 mg une fois par jour	3 mois	

Pour les infections cutanées, vulvo-vaginales et oropharyngées, les effets cliniques et mycologiques optimaux sont atteints 1 à 4 semaines après l'arrêt du traitement et pour les infections des ongles, 6 à 9 mois après l'arrêt du traitement. En effet, l'élimination de l'itraconazole de la peau, des ongles et des muqueuses est plus lente que celle du plasma.

La durée du traitement des infections fongiques systémiques doit être dictée par la réponse mycologique et clinique au traitement :

LES INDICATIONS	DOSE ¹	DURÉE MOYENNE	REMARQUES
Aspergillose	200 mg une fois par jour	2-5 mois	Augmenter la dose à 200 mg deux fois par jour en cas de maladie invasive ou disséminée
Candidose	100-200 mg une fois par jour	3 semaines-7 mois	
Cryptococcose non méningée	200 mg une fois par jour	10 semaines	
Méningite cryptococcique	200 mg bid	2 mois – 6 mois	Voir rubrique 4.4
Histoplasmose	200 mg une fois par jour 200 mg bid	8 mois	
Maintien dans le SIDA	200 mg une fois par jour		Voir la note sur l'absorption altérée ci-dessous
Prophylaxie de la neutropénie	200 mg une fois par jour		

¹La durée du traitement doit être ajustée en fonction de la réponse clinique. Une absorption altérée chez les patients atteints du SIDA et neutropéniques peut entraîner une baisse des taux sanguins d'itraconazole et un manque d'efficacité. Dans de tels cas, une surveillance de la concentration sanguine et, si nécessaire, une augmentation de la dose d'itraconazole à 200 mg deux fois par jour sont indiquées.

Groupes de patients spéciaux

Patients présentant une altération de la motilité gastro-intestinale :

Lors du traitement de patients atteints d'infections fongiques sévères ou dans la prophylaxie des infections fongiques chez les patients présentant une altération de la motilité gastro-intestinale, les patients doivent être attentivement surveillés et, si disponible, une surveillance thérapeutique médicamenteuse doit être envisagée.

Population pédiatrique :

Les données cliniques sur l'utilisation des gélules d'itraconazole chez les patients pédiatriques sont limitées. L'utilisation de gélules d'itraconazole chez les patients pédiatriques n'est pas recommandée à moins qu'il ne soit déterminé que le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques potentiels. (voir rubrique 4.4).

Patients âgés:

Les données cliniques sur l'utilisation des gélules d'itraconazole chez les patients âgés sont limitées. Il est conseillé d'utiliser les gélules d'itraconazole chez ces patients uniquement s'il est déterminé que le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques potentiels. En général, il est recommandé de prendre en considération le choix de la dose pour un patient âgé, reflétant la fréquence plus élevée d'une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux. Voir rubrique 4.4

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La prudence s'impose lorsque ce médicament est administré à cette population de patients. (voir rubrique 5.2)

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'exposition à l'itraconazole peut être plus faible chez certains patients insuffisants rénaux. Des précautions doivent être prises lorsque ce médicament est administré à cette population de patients et un ajustement de la dose peut être envisagé.

Mode d'administration

Les gélules d'itraconazole sont destinées à l'administration orale et doivent être prises immédiatement après un repas pour une absorption maximale.

Les gélules doivent être avalées entières avec un peu d'eau.

¹Nous avons reçu quelques plaintes de pharmaciens britanniques indiquant que qd est déroutant car sur une ordonnance qds est quatre fois par jour, et une fois par jour devrait être od Par conséquent, pour éviter un dosage incorrect, nous proposons de modifier ces abréviations. offre signifie deux fois par jour.

4.3 Contre-indications

Les gélules d'itraconazole sont contre-indiquées chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'itraconazole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- La co-administration d'un certain nombre de substrats du CYP3A4 est contre-indiquée avec les gélules d'itraconazole. L'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, causée par l'administration concomitante avec l'itraconazole, peut augmenter ou prolonger les effets thérapeutiques et indésirables à un point tel qu'une situation potentiellement grave peut survenir. Par exemple, l'augmentation des concentrations

plasmatiques de certains de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et des tachyarythmies ventriculaires, y compris l'apparition de torsades de pointes, une arythmie potentiellement mortelle. Des exemples spécifiques sont répertoriés dans la section 4.5

- Les gélules d'itraconazole ne doivent pas être administrées aux patients présentant des signes de dysfonctionnement ventriculaire tels qu'une insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou des antécédents d'ICC, sauf pour le traitement d'infections mettant en jeu le pronostic vital ou d'autres infections graves (voir rubrique 4.4).
- Les gélules d'itraconazole ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse (sauf cas mettant en jeu le pronostic vital). Voir la section 4.6.
- Les femmes en âge de procréer prenant de l'itraconazole doivent prendre des précautions contraceptives. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la période menstruelle suivant la fin du traitement par l'itraconazole.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité croisée :

Il n'y a aucune information concernant l'hypersensibilité croisée entre l'itraconazole et d'autres agents antifongiques azolés. Des précautions doivent être prises lors de la prescription de gélules d'itraconazole aux patients présentant une hypersensibilité aux autres azoles.

Effets cardiaques :

Dans une étude sur des volontaires sains avec l'itraconazole IV, une diminution asymptomatique transitoire de la fraction d'éjection ventriculaire gauche a été observée ; cela s'est résolu avant la prochaine perfusion. La pertinence clinique de ces résultats pour les formulations orales est inconnue.

Il a été démontré que l'itraconazole a un effet inotrope négatif et l'itraconazole a été associé à des rapports d'insuffisance cardiaque congestive. L'insuffisance cardiaque a été plus fréquemment rapportée parmi les notifications spontanées de dose quotidienne totale de 400 mg que parmi celles de doses quotidiennes totales inférieures, ce qui suggère que le risque d'insuffisance cardiaque pourrait augmenter avec la dose quotidienne totale d'itraconazole.

L'itraconazole ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, à moins que le bénéfice ne l'emporte clairement sur le risque. Cette évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque doit prendre en considération des facteurs tels que la gravité de l'indication, le

schéma posologique (par exemple, la dose quotidienne totale) et les facteurs de risque individuels d'insuffisance cardiaque congestive. Ces facteurs de risque comprennent les maladies cardiaques, telles que les maladies ischémiques et valvulaires; une maladie pulmonaire importante, telle que la maladie pulmonaire obstructive chronique; et l'insuffisance rénale et d'autres troubles œdémateux. Ces patients doivent être informés des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, doivent être traités avec prudence et doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive pendant le traitement ;

Les inhibiteurs calciques peuvent avoir des effets inotropes négatifs qui peuvent s'ajouter à ceux de l'itraconazole. De plus, l'itraconazole peut inhiber le métabolisme des inhibiteurs calciques. Par conséquent, des précautions doivent être prises lors de la co-administration d'itraconazole et d'inhibiteurs calciques (voir rubrique 4.5) en raison d'un risque accru d'insuffisance cardiaque congestive.

Effets hépatiques

De très rares cas d'hépatotoxicité grave, y compris certains cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale, sont survenus avec l'utilisation de l'itraconazole. La plupart de ces cas concernaient des patients qui avaient une maladie hépatique préexistante, étaient traités pour des indications systémiques, avaient d'autres conditions médicales importantes et/ou prenaient d'autres médicaments hépatotoxiques. Certains patients n'avaient pas de facteurs de risque évidents de maladie hépatique. Certains de ces cas ont été observés au cours du premier mois de traitement, y compris certains au cours de la première semaine. Une surveillance de la fonction hépatique doit être envisagée chez les patients recevant un traitement par itraconazole. Les patients doivent être informés de signaler rapidement à leur médecin les signes et symptômes évocateurs d'une hépatite tels qu'anorexie, nausées, vomissements, fatigue, douleurs abdominales ou urine foncée.

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Des précautions doivent être prises lorsque le médicament est administré à cette population de patients. Il est recommandé de surveiller attentivement les patients présentant une insuffisance hépatique lorsqu'ils prennent de l'itraconazole. Il est recommandé de prendre en compte la demi-vie d'élimination prolongée de l'itraconazole observée dans l'essai clinique à dose orale unique avec des gélules d'itraconazole chez des patients cirrhotiques lors de la décision d'initier un traitement avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4.

Chez les patients présentant des enzymes hépatiques élevées ou anormales ou une maladie hépatique active, ou qui ont présenté une toxicité hépatique avec d'autres médicaments, le traitement par les gélules d'itraconazole est fortement déconseillé, sauf en cas de situation grave ou mettant en jeu le pronostic vital où le bénéfice attendu dépasse le risque. Il est recommandé d'effectuer une surveillance de la fonction hépatique chez les patients présentant des anomalies préexistantes de la fonction hépatique ou ceux qui ont subi une toxicité hépatique avec d'autres médicaments. (Voir rubrique 5.2)

Acidité gastrique réduite

L'absorption de l'itraconazole à partir des gélules d'itraconazole est altérée lorsque l'acidité gastrique est réduite. Chez les patients présentant une acidité gastrique réduite, qu'elle soit due à une maladie (par exemple, les patients atteints d'achlorhydrie) ou à des médicaments concomitants (par exemple, les patients prenant des médicaments qui réduisent l'acidité gastrique), il est conseillé d'administrer les gélules d'itraconazole avec une boisson au cola (telle que le cola non diététique). L'activité antifongique doit être surveillée et la dose d'itraconazole augmentée si nécessaire. Voir rubrique 4.5

Population pédiatrique

Les données cliniques sur l'utilisation des gélules d'itraconazole chez les patients pédiatriques sont limitées. L'utilisation de gélules d'itraconazole chez les patients pédiatriques n'est pas recommandée à moins que le bénéfice potentiel ne l'emporte sur les risques potentiels.

Utilisation chez les personnes âgées

Les données cliniques sur l'utilisation des gélules d'itraconazole chez les patients âgés sont limitées. Il est conseillé d'utiliser les gélules d'itraconazole chez ces patients uniquement s'il est déterminé que le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques potentiels. En général, il est recommandé de prendre en considération le choix de la dose pour un patient âgé, reflétant la fréquence plus élevée d'une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Insuffisance rénale

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'exposition à l'itraconazole peut être plus faible chez certains patients insuffisants rénaux. Des précautions doivent être prises lorsque ce médicament est administré à cette population de patients et un ajustement de la dose peut être envisagé.

Perte auditive:

Une perte auditive transitoire ou permanente a été rapportée chez des patients recevant un traitement par l'itraconazole. Plusieurs de ces rapports incluaient l'administration concomitante de quinidine qui est contre-indiquée (voir rubrique 4.5). La perte auditive disparaît généralement à l'arrêt du traitement, mais peut persister chez certains patients.

Patients immunodéprimés :

Chez certains patients immunodéprimés (p. ex., patients neutropéniques, atteints du SIDA ou transplantés d'organes), la biodisponibilité orale des gélules d'itraconazole peut être diminuée.

Patients atteints d'infections fongiques systémiques mettant immédiatement leur vie en danger

En raison des propriétés pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2), les gélules d'itraconazole ne sont pas recommandées pour l'initiation du traitement chez les patients présentant des infections fongiques systémiques mettant immédiatement en jeu le pronostic vital.

Patients atteints du SIDA :

Chez les patients atteints du SIDA ayant reçu un traitement pour une infection fongique systémique telle que sporotrichose, blastomycose, histoplasmosse ou cryptococcose (méningée et non méningée) et qui sont considérés à risque de rechute, le médecin traitant doit évaluer la nécessité d'un traitement d'entretien.

Neuropathie :

En cas de survenue d'une neuropathie pouvant être attribuable aux gélules d'itraconazole, le traitement doit être interrompu.

Troubles du métabolisme des glucides :

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou d'insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Résistance croisée :

Dans la candidose systémique, si des souches résistantes au fluconazole des espèces de *Candida* sont suspectées, on ne peut pas supposer qu'elles sont sensibles à l'itraconazole, par conséquent leur sensibilité doit être testée avant le début du traitement par l'itraconazole.

Interchangeabilité :

Il n'est pas recommandé d'utiliser indifféremment les gélules d'itraconazole et la solution buvable d'itraconazole. En effet, l'exposition au médicament est plus importante avec la solution buvable qu'avec les gélules lorsque la même dose de médicament est administrée.

Potentiel d'interaction :

L'administration concomitante de médicaments spécifiques avec l'itraconazole peut entraîner des modifications de l'efficacité de l'itraconazole et/ou du médicament co-administré, des effets potentiellement mortels et/ou une mort subite. Les médicaments contre-indiqués, déconseillés ou recommandés pour une utilisation avec prudence en association avec l'itraconazole sont listés dans la rubrique 4.5.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'itraconazole est principalement métabolisé par le CYP3A4. D'autres substances qui partagent cette voie métabolique ou modifient l'activité du CYP3A4 peuvent influencer la pharmacocinétique de l'itraconazole. De même, l'itraconazole peut modifier la pharmacocinétique d'autres substances partageant cette voie métabolique. L'itraconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur de la glycoprotéine P. En cas d'utilisation concomitante de médicaments, il est recommandé de consulter l'étiquette correspondante pour obtenir des informations sur la voie du métabolisme et la nécessité éventuelle d'adapter les posologies.

Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'itraconazole

Les médicaments qui réduisent l'acidité gastrique (par exemple les médicaments neutralisant l'acidité tels que l'hydroxyde d'aluminium ou les supprimeurs de sécrétion acide tels que les antagonistes des récepteurs H2 et les inhibiteurs de la pompe à protons) altèrent l'absorption de l'itraconazole contenu dans les gélules d'itraconazole (voir rubrique 4.4). Il est recommandé d'utiliser ces médicaments avec prudence lorsqu'ils sont co-administrés avec des gélules d'itraconazole :

- Il est recommandé d'administrer l'itraconazole avec une boisson acide (telle que le cola non diététique) lors d'un traitement concomitant avec des médicaments réduisant l'acidité gastrique.
- Il est recommandé d'administrer les médicaments neutralisant l'acidité (par exemple l'hydroxyde d'aluminium) au moins 1 heure avant ou 2 heures après la prise de gélules d'itraconazole.
- En cas de co-administration, il est recommandé de surveiller l'activité antifongique et d'augmenter la dose d'itraconazole si nécessaire.

L'administration concomitante d'itraconazole avec de puissants inducteurs enzymatiques du CYP3A4 peut diminuer la biodisponibilité de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole à un point tel que l'efficacité peut être réduite. Les exemples comprennent:

- Antibactériens : isoniazide, rifabutine (voir également sous Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par l'itraconazole), rifampicine.
- Anticonvulsivants : carbamazépine, (voir également sous Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par l'itraconazole), phénobarbital, phénytoïne.
- Antiviraux : éfavirenz, névirapine.
- Médicaments à base de plantes : Hypericum perforatum (millepertuis).

Par conséquent, l'administration d'inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A4 avec l'itraconazole n'est pas recommandée. Il est recommandé d'éviter l'utilisation de ces médicaments à partir de 2 semaines avant et pendant le traitement par l'itraconazole, à moins que les bénéfices ne l'emportent sur le risque d'une efficacité potentiellement réduite de l'itraconazole. En cas de co-administration, il est recommandé de surveiller l'activité antifongique et d'augmenter la dose d'itraconazole si nécessaire.

Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter la biodisponibilité de l'itraconazole.

Les exemples comprennent:

- Antibactériens : ciprofloxacine, clarithromycine, érythromycine,
- Antiviraux : darunavir potentialisé par le ritonavir, fosamprenavir potentialisé par le ritonavir, indinavir (voir également sous Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par l'itraconazole), ritonavir (voir également sous Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par l'itraconazole) et télaprévir.

Il est recommandé d'utiliser ces médicaments avec prudence lorsqu'ils sont co-administrés avec des gélules d'itraconazole.

Il est recommandé que les patients qui doivent prendre de l'itraconazole en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 soient étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets pharmacologiques accrus ou prolongés de l'itraconazole, et que la dose d'itraconazole soit diminuée si nécessaire. Le cas échéant, il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques d'itraconazole.

Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par l'itraconazole

L'itraconazole et son principal métabolite, l'hydroxy-itraconazole, peuvent inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et peuvent inhiber le transport du médicament par la glycoprotéine P, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et/ou de leur(s) métabolite(s) actif(s).

lorsque ils sont administrés avec l'itraconazole. Ces concentrations plasmatiques élevées peuvent augmenter ou prolonger les effets thérapeutiques et indésirables de ces médicaments. Les médicaments métabolisés par le CYP3A4 connus pour allonger l'intervalle QT peuvent être contre-indiqués avec l'itraconazole, car l'association peut entraîner des tachyarythmies ventriculaires, y compris la survenue de torsades de pointes, une arythmie potentiellement mortelle.

Une fois le traitement arrêté, les concentrations plasmatiques d'itraconazole diminuent jusqu'à une concentration presque indétectable en 7 à 14 jours, selon la dose et la durée du traitement. Chez les patients atteints de cirrhose hépatique ou chez les sujets recevant des inhibiteurs du CYP3A4, la baisse des concentrations plasmatiques peut être encore plus progressive. Ceci est particulièrement important lors de l'instauration d'un traitement avec des médicaments dont le métabolisme est affecté par l'itraconazole.

Les médicaments qui interagissent sont classés comme suit :

- « Contre-indiqué » : en aucun cas le médicament ne doit être co-administré avec l'itraconazole, et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole.
- « Non recommandé » : il est recommandé d'éviter l'utilisation du médicament pendant et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement par l'itraconazole, à moins que les bénéfices ne l'emportent sur les risques potentiellement accrus d'effets secondaires. Si la co-administration ne peut être évitée, une surveillance clinique des signes ou symptômes d'effets accrus ou prolongés ou d'effets secondaires du médicament en interaction est recommandée, et sa posologie doit être réduite ou interrompue si nécessaire. Le cas échéant, il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques.
- « A utiliser avec prudence » : une surveillance étroite est recommandée lorsque le médicament est co-administré avec l'itraconazole.

Lors de l'administration concomitante, il est recommandé que les patients soient étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets accrus ou prolongés ou d'effets secondaires du médicament en interaction, et que sa posologie soit réduite si nécessaire. Le cas échéant, il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques.

Exemples de médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées par l'itraconazole présentés par classe de médicaments avec des conseils concernant la co-administration avec l'itraconazole :

Classe de médicament	Contre-indiqué	Non recommandé	Utiliser avec précaution

Alpha-bloquants		Tamsulosine	
Analgésiques	Lévacétylméthadol (lévométhadyl), méthadone	Fentanyl	Alfentanil, buprénorphine IV et sublinguale, oxycodone, sufentanil
Antiarythmiques	Disopyramide, dofétilide, dronédarone, quinidine		Digoxine
Antibactériens	Télithoromycine, chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique sévère	Rifabutine	Télithromycine
Anticoagulants et antiplaquettaires	Dabigatran, ticagrélor	Apixaban, rivaroxaban	Coumarines, cilostazol
Anticonvulsivants		carbamazépine	
Antidiabétiques			Répaglinide, saxagliptine
Antihelminthiques et antiprotozoaires	Halofantrine		Praziquantel
Antihistaminiques	Astémizole, mizolastine, terfénadine	Ébastine	Bilastine
Médicaments antimigraineux	Alcaloïdes de l'ergot, tels que la dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine), l'ergotamine, la méthylergométrine (méthylergonovine)	Élétriptan	
Antinéoplasiques	Irinotécan	Axitinib, dabrafénib, dasatinib, ibrutinib,	Bortézomib, busulphan, docétaxel, erlotinib,

		lapatinib, nilotinib, sunitinib, trabectedine	géfitinib, imatinib, ixabépilone, lapatinib, ponatanib, trimétrexate, vinca alcaloïdes
Antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques	Lurasidone, midazolam et oral, pimozide, quétipine, sertindole, triazolam		Alprazolam, aripiprazole, brotizolam, buspirone, halopéridol, midazolam IV, perospirone, ramelteon, rispéridone
Antiviraux		Siméprévir	Maraviroc, indinavirb, ritonavirbe, saquinavir
Bêta-bloquants			nadolol
Bloqueurs de canaux calciques	Bépridil, félodipine, lercanidipine, nisoldipine		Autres dihydropyridines, dont le vérapamil
Médicaments cardiovasculaires, divers	Alikisiren, ivabradine, ranolazine	Sildénafil, pour le traitement de l'hypertension pulmonaire	Bosentan, riociguat
Diurétiques	Eplérénone		
Médicaments gastro-intestinaux	Cisapride, dompéridone		aprépitant
Immunosuppresseurs		Ciclésotide, évérolimus, temsirolimus	Budésotide, ciclosporine, dexaméthasone, fluticasone, méthylprednisolone, rapamycine (également appelée sirolimus), tacrolimus

Médicaments régulateurs des lipides	Atorvastatine, lovastatine, simvastatine		
Médicaments respiratoires		Salmétérol	
ISRS, tricycliques et antidépresseurs apparentés			Réboxétine
Médicaments urologiques	Darifénacine, fésotérodine, chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, ou une insuffisance hépatique modérée à sévère, solifénacine, chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée à sévère		Fésotérodine, imidafénacine, oxybutynine, sildénafil, pour le traitement de la dysfonction érectile, solifénacine, tadalafil, toltérodine
Autre	Colchicine, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique	Colchicine, conivaptan	Alitrétinoïne (formulation orale), cinacalcet, mozavaptan, tolvaptan

^{une}Voir aussi sous Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'itraconazole

^bVoir aussi sous Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole

Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être diminuées par l'itraconazole

L'administration concomitante d'itraconazole avec l'AINS méloxicam peut diminuer les concentrations plasmatiques de méloxicam. Il est recommandé d'utiliser le méloxicam avec prudence lorsqu'il est co-administré avec l'itraconazole, et ses effets ou effets secondaires

doivent être surveillés. Il est recommandé d'adapter la posologie du méloxicam, en cas de co-administration avec l'itraconazole, si nécessaire.

Population pédiatrique :

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse:

Itraconazole 100 mg, gélules ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf dans les cas mettant en jeu le pronostic vital où le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le préjudice potentiel pour le fœtus (voir rubrique 4.3).

Dans les études animales, l'itraconazole a montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il existe peu d'informations sur l'utilisation de l'itraconazole pendant la grossesse. Au cours de l'expérience post-commercialisation, des cas d'anomalies congénitales ont été rapportés. Ces cas comprenaient des malformations squelettiques, des voies génito-urinaires, cardiovasculaires et ophtalmiques ainsi que des malformations chromosomiques et multiples. Une relation causale avec l'itraconazole n'a pas été établie.

Les données épidémiologiques sur l'exposition à l'itraconazole au cours du premier trimestre de la grossesse - principalement chez des patientes recevant un traitement à court terme pour une candidose vulvo-vaginale - n'ont pas montré de risque accru de malformations par rapport aux sujets témoins non exposés à des agents tératogènes connus.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer prenant Itraconazole 100mg Capsules doivent utiliser des précautions contraceptives. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la période menstruelle suivant la fin de Itraconazole 100mg Capsules, thérapie dure.

Allaitement maternel

Une très petite quantité d'itraconazole est excrétée dans le lait maternel.

Les bénéfices attendus du traitement par gélules d'itraconazole doivent donc être mis en balance avec le risque potentiel de l'allaitement. En cas de doute, la patiente ne doit pas allaiter.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines, la possibilité d'effets indésirables tels que vertiges, troubles visuels et perte auditive (voir rubrique 4.8), qui peuvent survenir dans certains cas, doit être prise en compte.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le traitement par gélules d'itraconazole identifiés à partir d'essais cliniques et/ou de rapports spontanés étaient les maux de tête, les douleurs abdominales et les nausées. Les effets indésirables les plus graves étaient des réactions allergiques graves, une insuffisance cardiaque/une insuffisance cardiaque congestive/un œdème pulmonaire, une pancréatite, une hépatotoxicité grave (y compris certains cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale) et des réactions cutanées graves. Se référer à la liste tabulée des effets indésirables pour les fréquences et pour les autres effets indésirables observés. Se référer à la rubrique 4.4 pour des informations supplémentaires sur d'autres effets graves.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables dans le tableau ci-dessous ont été dérivés d'essais cliniques ouverts et en double aveugle avec des gélules d'itraconazole impliquant 8499 patients dans le traitement de dermatomycoses ou d'onychomycose, et de rapports spontanés. Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables du médicament par classe de système d'organe. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables des médicaments sont présentés par incidence, selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables du médicament	
Infections et infestations	
<i>Rare</i>	Sinusite, Infection des voies respiratoires supérieures, Rhinite
Troubles sanguins et lymphatiques	
<i>Rare</i>	Leucopénie
Troubles du système immunitaire	

<i>Rare</i>	Hypersensibilité*
<i>Rare</i>	Réaction anaphylactique, œdème angioneurotique, maladie sérique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Rare</i>	Hypertriglycéridémie
Troubles du système nerveux	
<i>Commun</i>	Mal de tête,
<i>Rare</i>	Hypoesthésie, Paresthésie, Dysgueusie
Troubles oculaires	
<i>Rare</i>	Troubles visuels (y compris diplopie et vision floue)
Trouble de l'oreille et du labyrinthe	
<i>Rare</i>	Acouphènes, perte auditive transitoire ou permanente*
Troubles cardiaques	
<i>Rare</i>	Insuffisance cardiaque congestive*
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
<i>Rare</i>	Dyspnée
Problèmes gastro-intestinaux	
<i>Commun</i>	Douleur abdominale, Nausée
<i>Rare</i>	Vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie, flatulence
<i>Rare</i>	Pancréatite
Troubles hépatobiliaires	
<i>Rare</i>	Fonction hépatique anormale,
<i>Rare</i>	Hépatotoxicité grave (y compris certains cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale)*, Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Rare</i>	Urticaire, Rash, Prurit
<i>Rare</i>	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, vascularite leucocytoclasique, alopecie, photosensibilité

Troubles rénaux et urinaires	
<i>Rare</i>	Pollakiurie
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein	
<i>Rare</i>	Troubles menstruels
<i>Rare</i>	Dysérection
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>Rare</i>	Œdème
Enquêtes	
<i>Rare</i>	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine

* voir rubrique 4.4.

Description de certains effets indésirables

Ce qui suit est une liste des effets indésirables associés à l'itraconazole qui ont été rapportés dans les essais cliniques sur la solution buvable d'itraconazole et l'intraconazole IV, à l'exclusion du terme ADR « Inflammation au site d'injection », qui est spécifique à la voie d'administration de l'injection.

Troubles du système sanguin et lymphatique :Granulocytopénie, Thrombocytopénie

Troubles du système immunitaire :Réaction anaphylactoïde

Troubles du métabolisme et de la nutrition :Hyperglycémie, hyperkaliémie, hypokaliémie, hypomagnésémie

Troubles psychiatriques:État confusionnel

Troubles du système nerveux :Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)*, Vertiges, Somnolence, Tremblements

Troubles cardiaques :Insuffisance cardiaque, insuffisance ventriculaire gauche, tachycardie

Troubles vasculaires :Hypertension, Hypotension

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :dème pulmonaire, Dysphonie, Toux

Problèmes gastro-intestinaux:Trouble gastro-intestinal

Troubles hépatobiliaires :Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4)*, Hépatite, Ictère

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :Rash érythémateux, Hyperhidrose

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :Myalgie, Arthralgie

Troubles rénaux et urinaires :Insuffisance rénale, Incontinence urinaire

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

Enquêtes : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, analyse d'urine anormale

Population pédiatrique

L'innocuité des gélules d'itraconazole a été évaluée chez 165 patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans qui ont participé à 14 essais cliniques (4 essais en double aveugle contrôlés par placebo ; 9 essais en ouvert ; et 1 essai avait une phase en ouvert suivie d'une phase en double aveugle). Ces patients ont reçu au moins une dose de gélules d'itraconazole pour le traitement des infections fongiques et ont fourni des données de sécurité.

Sur la base des données de sécurité regroupées de ces essais cliniques, les effets indésirables fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques étaient les maux de tête (3,0 %), les vomissements (3,0 %), les douleurs abdominales (2,4 %), la diarrhée (2,4 %), la fonction hépatique anormale (1,2 %), hypotension (1,2 %), nausée (1,2 %) et urticaire (1,2 %). En général, la nature des effets indésirables chez les patients pédiatriques est similaire à celle observée chez les sujets adultes, mais l'incidence est plus élevée chez les patients pédiatriques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont priés de signaler tout effet indésirable suspecté via le Yellow Card Scheme ; site Web : www.mhra.gov.uk/yellowcard ou recherchez MHRA Yellow Card dans Google Play ou Apple App Store.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

En général, les événements indésirables rapportés avec un surdosage ont été cohérents avec ceux rapportés pour l'utilisation de l'itraconazole. (Voir rubrique 4.8)

Traitement

En cas de surdosage, des mesures de soutien doivent être utilisées. Du charbon activé peut être administré si cela est jugé approprié. L'itraconazole ne peut pas être éliminé par hémodialyse. Aucun antidote spécifique n'est disponible.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosique à usage systémique, dérivé du triazole.

code ATC: J02A C02

Mécanisme d'action

L'itraconazole inhibe la 14 α -déméthylase fongique, entraînant un épuisement de l'ergostérol et une perturbation de la synthèse membranaire par les champignons.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique pour l'itraconazole, et pour les triazoles en général, est mal comprise et est compliquée par une compréhension limitée de la pharmacocinétique antifongique.

Mécanisme(s) de résistance

La résistance des champignons aux azoles semble se développer lentement et est souvent le résultat de plusieurs mutations génétiques. Les mécanismes qui ont été décrits sont

- Surexpression d'ERG11, le gène qui code pour la 14-alpha-déméthylase (l'enzyme cible)
- Mutations ponctuelles dans ERG11 qui entraînent une diminution de l'affinité de la 14-alpha-déméthylase pour l'itraconazole
- Surexpression du transporteur de médicaments entraînant une augmentation de l'efflux d'itraconazole à partir des cellules fongiques (c.-à-d. élimination de l'itraconazole de sa cible)
- Résistance croisée. Une résistance croisée parmi les membres de la classe des médicaments azoles a été observée au sein des espèces de *Candida*, bien que la résistance à un membre de la classe ne confère pas nécessairement une résistance aux autres azoles.

Points d'arrêt

Les seuils pour l'itraconazole n'ont pas encore été établis pour les champignons à l'aide des méthodes EUCAST.

En utilisant les méthodes CLSI, les seuils pour l'itraconazole n'ont été établis que pour les espèces de *Candida* provenant d'infections mycosiques superficielles. Les seuils du CLSI sont : sensible $\leq 0,125$ g/mL, sensible, dose-dépendant 0,25-0,5 mg/mL et résistant ≥ 1 g/mL. Aucun seuil d'interprétation n'a été établi pour les champignons filamenteux.

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et dans le temps pour des espèces sélectionnées, et des informations locales sur la résistance sont souhaitables, en particulier lors du traitement d'infections graves. Si nécessaire, l'avis d'un expert doit être recherché lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent dans au moins certains types d'infections est discutable.

La sensibilité in vitro des champignons à l'itraconazole dépend de la taille de l'inoculum, de la température d'incubation, de la phase de croissance des champignons et du milieu de culture utilisé. Pour ces raisons, la concentration minimale inhibitrice d'itraconazole peut varier considérablement. La sensibilité dans le tableau ci-dessous est basée sur une CMI₉₀ < 1 mg d'itraconazole/L. Il n'y a pas de corrélation entre la sensibilité in vitro et l'efficacité clinique.

Espèces généralement sensibles
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilose</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. 1
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (anciennement <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Pénicillium marneffe</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Trichophyton</i> spp.
<i>Trichosporon</i> spp.
Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut être un problème
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>

<i>Candida tropicalis</i> ³
Organismes intrinsèquement résistants
<i>Absidia</i> spp.
<i>Fusarium</i> spp.
<i>Mucor</i> spp.
<i>Rhizomucor</i> spp.
<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
<i>Scopulariopsis</i> spp.

¹Ces organismes peuvent être rencontrés chez des patients revenus de voyage hors d'Europe.

²Des souches d'*Aspergillus fumigatus* résistantes à l'itraconazole ont été signalées.

³Susceptibilité intermédiaire naturelle.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 2 à 5 heures suivant l'administration orale. En raison de la pharmacocinétique non linéaire, l'itraconazole s'accumule dans le plasma lors d'administrations multiples. Les concentrations à l'état d'équilibre sont généralement atteintes en 15 jours environ, avec des valeurs de C_{max} de 0,5 g/ml, 1,1 g/ml et 2,0 g/ml après administration orale de 100 mg une fois par jour, 200 mg une fois par jour et 200 mg bid, respectivement. La demi-vie terminale de l'itraconazole varie généralement de 16 à 28 heures après une dose unique et augmente de 34 à 42 heures avec des doses répétées.

Une fois le traitement arrêté, les concentrations plasmatiques d'itraconazole diminuent jusqu'à une concentration presque indétectable en 7 à 14 jours, selon la dose et la durée du traitement. La clairance plasmatique totale moyenne de l'itraconazole après administration intraveineuse est de 278 ml/min. La clairance de l'itraconazole diminue à des doses plus élevées en raison d'un métabolisme hépatique saturable.

Absorption

L'itraconazole est rapidement absorbé après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales du médicament inchangé sont atteintes dans les 2 à 5 heures suivant une dose orale. La biodisponibilité absolue observée de l'itraconazole est d'environ 55 %. La

biodisponibilité orale est maximale lorsque les gélules sont prises immédiatement après un repas complet.

L'absorption des gélules d'itraconazole est réduite chez les sujets présentant une acidité gastrique réduite, tels que les sujets prenant des médicaments appelés supprimeurs de la sécrétion acide gastrique (par exemple, les antagonistes des récepteurs H₂, les inhibiteurs de la pompe à protons) ou les sujets présentant une achlorhydrie causée par certaines maladies (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5). L'absorption de l'itraconazole à jeun chez ces sujets est augmentée lorsque les gélules d'itraconazole sont administrées avec une boisson acide (telle qu'un cola non diététique). Lorsque les gélules d'itraconazole ont été administrées en une seule dose de 200 mg à jeun avec du cola non diététique après un prétraitement à la ranitidine, un antagoniste des récepteurs H₂, l'absorption de l'itraconazole était comparable à celle observée lorsque les gélules d'itraconazole étaient administrées seules. (Voir rubrique 4.5)

L'exposition à l'itraconazole est plus faible avec la formulation en gélule qu'avec la solution buvable lorsque la même dose de médicament est administrée. (Voir rubrique 4.4)

Distribution

La majeure partie de l'itraconazole dans le plasma est liée aux protéines (99,8 %), l'albumine étant le principal composant de liaison (99,6 % pour le métabolite hydroxy). Il a également une affinité marquée pour les lipides. Seulement 0,2 % de l'itraconazole dans le plasma est présent sous forme de médicament libre. L'itraconazole est distribué dans un grand volume apparent dans le corps (> 700 L), ce qui suggère sa distribution étendue dans les tissus : les concentrations dans les poumons, les reins, le foie, les os, l'estomac, la rate et les muscles se sont avérées deux à trois fois plus élevées que celles correspondantes. concentrations plasmatiques et la captation dans les tissus kératiniques, en particulier la peau, est jusqu'à quatre fois plus élevée que dans le plasma. Les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sont beaucoup plus faibles que dans le plasma, mais l'efficacité a été démontrée contre les infections présentes dans le liquide céphalo-rachidien.

Biotransformation

L'itraconazole est largement métabolisé par le foie en un grand nombre de métabolites. Des études in vitro, le CYP 3A4 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme de l'itraconazole. Le principal métabolite est l'hydroxy-itraconazole, qui a une activité antifongique in vitro comparable à l'itraconazole ; les concentrations plasmatiques minimales de l'hydroxy-itraconazole sont environ le double de celles de l'itraconazole. .

Élimination

L'itraconazole est excrété sous forme de métabolites inactifs dans l'urine (35 %) et les fèces (54 %) dans la semaine suivant l'administration d'une solution buvable. L'excrétion rénale de l'itraconazole et du métabolite actif hydroxyl-itraconazole représente moins de 1 % d'une dose intraveineuse. Sur la base d'une dose orale radiomarquée, l'excrétion fécale du médicament inchangé varie entre 3 et 18 % de la dose.

Populations particulières

Insuffisance hépatique:

L'itraconazole est principalement métabolisé dans le foie. Une étude pharmacocinétique utilisant une dose unique de 100 mg d'itraconazole (une gélule de 100 mg) a été menée chez 6 sujets sains et 12 sujets cirrhotiques. Une réduction statistiquement significative de la C_{max} moyenne (47 %) et une multiplication par deux de la demi-vie d'élimination (37 ± 17 contre 16 ± 5 heures) de l'itraconazole ont été observées chez les sujets cirrhotiques par rapport aux sujets sains. Cependant, l'exposition globale à l'itraconazole, basée sur l'ASC ibn, était similaire chez les patients cirrhotiques et chez les sujets sains.

Les données ne sont pas disponibles chez les patients cirrhotiques pendant l'utilisation à long terme de l'itraconazole. (Voir rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Insuffisance rénale:

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Une étude pharmacocinétique utilisant une dose unique de 200 mg d'itraconazole (quatre gélules de 50 mg) a été menée dans trois groupes de patients atteints d'insuffisance rénale (urémie : n=7 ; hémodialyse : n=7 ; et dialyse péritonéale continue ambulatoire : n= 5). Chez les sujets urémiques avec une clairance moyenne de la créatinine de 13 ml/min. $\times 1,73 \text{ m}^2$, l'exposition, basée sur l'ASC, était légèrement réduite par rapport aux paramètres normaux de la population. Cette étude n'a démontré aucun effet significatif de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale continue ambulatoire sur la pharmacocinétique de l'itraconazole (T_{max}, C_{max} et ASC_{0-8h}). Les profils de concentration plasmatique en fonction du temps ont montré une grande variation entre les sujets dans les trois groupes.

Après une dose intraveineuse unique, les demi-vies terminales moyennes de l'itraconazole chez les patients présentant une ClCr légère (définie dans cette étude par 50-79 ml/min), modérée (définie dans cette étude par une ClCr comprise entre 20-49 ml/min) et l'insuffisance rénale sévère (définie dans cette étude par une ClCr < 20 ml/min) était similaire à celle observée chez les sujets sains (intervalle de moyenne de 42 à 49 heures vs 48 heures chez les

patients insuffisants rénaux et les sujets sains, respectivement). Exposition globale à l'itraconazole, basée sur l'ASC, a diminué chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère d'environ 30 % et 40 %, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale.

Les données ne sont pas disponibles chez les patients insuffisants rénaux pendant l'utilisation à long terme de l'itraconazole. La dialyse n'a aucun effet sur la demi-vie ou la clairance de l'itraconazole ou de l'hydroxy-itraconazole. (Voir également rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration et rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.)

Population pédiatrique

Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole dans la population pédiatrique. Des études cliniques de pharmacocinétique chez des enfants et des adolescents âgés de 5 mois à 17 ans ont été réalisées avec des gélules, une solution buvable ou une formulation intraveineuse d'itraconazole. Les doses individuelles avec la formulation en gélule et en solution buvable allaient de 1,5 à 12,5 mg/kg/jour, administrées une fois par jour ou deux fois par jour. La formulation intraveineuse a été administrée soit en perfusion unique de 2,5 mg/kg, soit en perfusion de 2,5 mg/kg administrée une fois par jour ou deux fois par jour. Pour la même dose quotidienne, l'administration biquotidienne comparée à l'administration quotidienne unique a donné des concentrations maximales et minimales comparables à celles d'une dose quotidienne unique chez l'adulte. Aucune dépendance significative envers l'âge n'a été observée pour l'ASC de l'itraconazole et la clairance corporelle totale, tandis que de faibles associations entre l'âge et le volume de distribution de l'itraconazole, la C_{max} et le taux d'élimination terminale ont été notées. La clairance apparente et le volume de distribution de l'itraconazole semblaient être liés au poids.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques sur l'itraconazole n'ont révélé aucune indication de toxicité génétique, de cancérogénicité primaire ou d'altération de la fertilité. À des doses élevées, des effets ont été observés dans le cortex surrénalien, le foie et le système des phagocytes mononucléés, mais semblent avoir une faible pertinence pour l'utilisation clinique proposée. L'itraconazole s'est avéré entraîner une augmentation liée à la dose de la toxicité maternelle, de l'embryotoxicité et de la tératogénicité chez le rat et la souris à des doses élevées. Une densité minérale osseuse globale inférieure a été observée chez les jeunes chiens après administration chronique d'itraconazole, et chez le rat, une diminution de l'activité de la

plaque osseuse, un amincissement de la zone compacte des gros os et une augmentation de la fragilité osseuse ont été observés.

6. Détails pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Sr. Non.	Ingrédients	Caractéristiques
1.	Billes factices	HI
2.	Capsule EHGC taille « 2 » verte/CT	HI

6.2 Incompatibilités

Aucun connu

6.3 Durée de conservation

24mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à moins de 30°C dans un endroit sec.

Gardez les médicaments hors de portée des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

ITRAD 100 : Alu/Alu Strip pack de 10 Capsules et une telle 1Strip est conditionnée dans un carton avec notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Aucune exigence particulière

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

ADNOVA HEALTHCARE PVT. LTD.

156/157A, Parc d'infrastructures industrielles de Siddhi
Waghodia, Vadodara - 391760. Gujarat. INDE.