
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. Nom du médicament

Itraconazole Capsule USP 100 mg – Itraconex-100

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque capsule de gélatine dure contient:

Itraconazole USP

(Sous forme de palettes) 100 mg

Excipients Q.S.

Couleurs approuvées utilisées dans les enveloppes de gélules vides.

3. Forme pharmaceutique

Gélules, dures.

Capsule (taille 0): pastilles de couleur blanche remplies d'une capsule de gélatine dure rouge/blanche.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

L'itraconazole est indiqué pour le traitement des infections fongiques suivantes lorsqu'elles sont susceptibles d'être sensibles:

- Candidose vulvo-vaginale.
- Pityriasis versicolor.
- Dermatophytoses causées par des organismes sensibles à l'itraconazole (Trichophyton spp. Microsporum spp. Epidermophyton floccosum) par ex. tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, tinea manuum.
- Candidose buccale.
- Onychomycose causée par des dermatophytes et/ou des levures.

Il convient de tenir compte des directives officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antifongiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie:

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

Indication	Dose
Candidose vulvo-vaginale	200 mg deux fois par jour pendant 1 jour
Pityriasis versicolor	200 mg une fois par jour pendant 7 jours
Teigne du corps, teigne de la jambe	100 mg une fois par jour pendant 15 jours
Teigne du pied, teigne des mains	100 mg une fois par jour pendant 30 jours
Candidose buccale	100 mg une fois par jour pendant 14 jours
Onychomycose	200 mg une fois par jour pendant 3 mois

Pour les infections cutanées, 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 et des ongles est plus lente que celle du plasma.

Chez les patients présentant un syndrome d'immunodéficience acquise et les patients neutropéniques: pour le traitement de la candidose buccale, 200 mg une fois par jour pendant 14 jours sont recommandés en raison de la mauvaise absorption de l'itraconazole dans ces groupes de patients.

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

Population pédiatrique:

Étant donné que les données cliniques sur l'utilisation de l'itraconazole chez les patients pédiatriques sont limitées, son utilisation chez les enfants n'est pas recommandée à moins que le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques potentiels.

Prophylaxie des infections fongiques: aucune donnée d'efficacité n'est disponible chez l'enfant neutropénique. Une expérience de sécurité limitée est disponible avec une dose de 5 mg/kg par jour administrée en deux prises.

Âgé:

Les données sur l'itraconazole chez les personnes âgées sont insuffisantes pour recommander son utilisation, à moins que les bénéfices potentiels ne l'emportent sur les risques.

Insuffisance hépatique:

L'itraconazole est principalement métabolisé par le foie. Une légère diminution de la biodisponibilité orale chez les patients cirrhotiques a été observée, bien que cela n'ait pas de signification statistique. La demi-vie terminale a été significativement augmentée. La dose doit être adaptée si nécessaire. Une surveillance des concentrations plasmatiques peut être nécessaire.

Insuffisance rénale:

La biodisponibilité orale de l'itraconazole peut être plus faible chez les insuffisants rénaux. Un ajustement posologique peut être envisagé. Une surveillance des concentrations plasmatiques peut être nécessaire. L'itraconazole ne peut pas être éliminé par dialyse.

Diminution de l'acidité gastrique:

L'absorption de l'itraconazole est altérée lorsque l'acidité gastrique est diminuée. Pour des informations sur les patients atteints d'achlorhydrie et les patients sous antisécrétoires acides ou prenant des médicaments neutralisant l'acide.

Mode d'administration:

L'itraconazole est destiné à l'administration orale et doit être pris immédiatement après un repas pour une absorption maximale.

4.3 Contre-indications

L'itraconazole est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La co-administration des substances suivantes est contre-indiquée avec l'itraconazole:

- les substrats métabolisés via le cytochrome P450 3A4, pouvant allonger l'intervalle QT, tels que l'astémizole, le bépridil, le cisapride, le dofétilide, le lévacétylméthadole (lévométhadyl), la mizolastine, le pimozide, la quinidine, le sertindole et la terfénadine. La co-administration peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces substrats, ce qui peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et de rares cas de torsades de pointes.
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés via le cytochrome P450 3A4 tels que l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine
- triazolam et midazolam oral

-
- les alcaloïdes de l'ergot tels que la dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine), l'ergotamine et la méthylergométrine (méthylergonovine)
 - élétriptan
 - nisoldipine

L'itraconazole ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf dans les situations mettant la vie en danger.

L'itraconazole ne doit pas être administré 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 potentiellement mortelles ou d'autres infections graves.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets cardiaques

Dans une étude sur des volontaires sains avec de l'itraconazole par voie intraveineuse, une diminution asymptomatique transitoire de la fraction d'éjection ventriculaire gauche a été observée; cela 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 a été associé à des cas d'insuffisance cardiaque congestive. L'insuffisance cardiaque a été plus fréquemment signalée parmi les rapports spontanés de dose quotidienne totale de 400 mg que parmi ceux 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 souffrant 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 tenir compte de 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 qu'une maladie pulmonaire obstructive chronique; et insuffisance rénale et autres troubles oedémateux. Ces patients doivent être informés des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, doivent être traités avec prudence et doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme d'insuffisance cardiaque congestive pendant

le traitement; si de tels signes ou symptômes surviennent pendant le traitement, l'itraconazole doit être arrêté.

Les inhibiteurs calciques peuvent avoir des effets inotropes négatifs qui peuvent s'ajouter à ceux de l'itraconazole. De plus, l'itraconazole peut inhiber les métabolismes des inhibiteurs calciques. Par conséquent, l'administration concomitante d'itraconazole et d'inhibiteurs calciques doit être effectuée avec prudence.

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 ne présentaient aucun facteur de risque évident de maladie hépatique. Certains de ces cas ont été observés au cours du premier mois de traitement, dont certains au cours de la première semaine. Une surveillance de la fonction hépatique doit être envisagée chez les patients recevant un traitement par l'itraconazole. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler rapidement à leur médecin les signes et symptômes évocateurs d'une hépatite tels que anorexie, nausées, vomissements, fatigue, douleurs abdominales ou urine foncée. Chez ces patients, le traitement doit être arrêté immédiatement et des tests de la fonction hépatique doivent être effectués. Chez les patients présentant une élévation des enzymes hépatiques ou une maladie hépatique active, ou qui ont présenté une toxicité hépatique avec d'autres médicaments, le traitement ne doit pas être instauré à moins que le bénéfice attendu ne dépasse le risque d'atteinte hépatique. Dans de tels cas, une surveillance étroite des enzymes hépatiques est nécessaire.

Acidité gastrique réduite

L'absorption de l'itraconazole est altérée lorsque l'acidité gastrique est réduite. Chez les patients recevant également des médicaments neutralisant l'acide (par exemple, l'hydroxyde d'aluminium), ceux-ci doivent être administrés au moins 2 heures après la prise de gélules d'itraconazole. Chez les patients atteints d'achlorhydrie tels que certains patients atteints du SIDA et les patients sous supprimeurs de sécrétions acides (par exemple, antagonistes H₂, inhibiteurs de la pompe à protons), il est conseillé d'administrer des gélules d'itraconazole avec une boisson au cola.

Population pédiatrique

Les données cliniques sur l'utilisation des gélules d'itraconazole chez les patients pédiatriques sont limitées. Les gélules d'itraconazole ne doivent pas être utilisées chez les patients pédiatriques à moins que le bénéfice potentiel ne l'emporte sur les risques potentiels.

Utilisation chez les personnes âgées

Les données cliniques sur l'utilisation de l'itraconazole chez les patients âgés sont limitées. L'itraconazole ne doit pas être utilisé chez ces patients à moins que le bénéfice potentiel ne l'emporte sur les risques potentiels.

Insuffisance hépatique

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez les patients insuffisants hépatiques. La prudence s'impose lorsque le médicament est administré à cette population de patients.

Insuffisance rénale

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez les patients insuffisants rénaux. La prudence s'impose lorsque ce médicament est administré à cette population de patients. La biodisponibilité orale de l'itraconazole peut être plus faible chez les insuffisants rénaux. Une adaptation posologique peut être envisagée.

Perte auditive

Des pertes auditives transitoires ou permanentes ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par l'itraconazole. Plusieurs de ces rapports incluaient l'administration concomitante de quinidine qui est contre-indiquée. La perte auditive disparaît généralement à l'arrêt du traitement, mais peut persister chez certains patients.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer prenant de l'itraconazole doivent utiliser des précautions contraceptives. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la période menstruelle suivant la fin du traitement par l'itraconazole.

Patients immunodéprimés

Chez certains patients immunodéprimés (par exemple en cas de neutropénie, de SIDA ou après une transplantation d'organe), la biodisponibilité orale de l'itraconazole peut être diminuée.

Patients atteints d'infections fongiques systémiques menaçant immédiatement le pronostic vital

En raison de leurs propriétés pharmacocinétiques, les gélules d'itraconazole ne sont pas recommandées pour l'initiation du traitement chez les patients atteints d'infections fongiques systémiques menaçant immédiatement le pronostic vital.

Patients atteints du SIDA

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

Hypersensibilité croisée

Il n'y a aucune information concernant l'hypersensibilité croisée entre l'itraconazole et d'autres agents antifongiques azolés. L'itraconazole doit être prescrit avec prudence aux patients présentant une hypersensibilité aux autres azolés.

Neuropathie

En cas de survenue d'une neuropathie pouvant être attribuée à l'itraconazole, le traitement doit être interrompu.

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.

Potentiel d'interaction

L'itraconazole a un potentiel d'interactions médicamenteuses cliniquement importantes.

L'itraconazole ne doit pas être utilisé dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement par des agents inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, rifabutine, phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, *Hypericum perforatum* (millepertuis)). L'utilisation d'itraconazole avec ces médicaments peut entraîner des taux plasmatiques sous-thérapeutiques d'itraconazole et donc un échec du traitement.

Ce produit 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.

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

Médicaments influençant l'absorption de l'itraconazole

Les médicaments qui réduisent l'acidité gastrique altèrent l'absorption de l'itraconazole.

Médicaments affectant le métabolisme de l'itraconazole

L'itraconazole est principalement métabolisé par le cytochrome P450 3A4.

Des études d'interaction ont été réalisées avec la rifampicine, la rifabutine et la phénytoïne, qui sont de puissants inducteurs enzymatiques du CYP3A4. Étant donné que la biodisponibilité de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole a été réduite dans ces études à un point tel que l'efficacité peut être largement réduite, l'association de l'itraconazole avec ces puissants inducteurs enzymatiques n'est pas recommandée. Aucune donnée d'étude formelle n'est disponible pour d'autres inducteurs enzymatiques, tels que la carbamazépine, *Hypericum perforatum* (millepertuis), le phénobarbital et l'isoniazide, mais des effets similaires doivent être anticipés.

Les inhibiteurs puissants de cette enzyme tels que le ritonavir, l'indinavir, la clarithromycine et l'érythromycine peuvent augmenter la biodisponibilité de l'itraconazole.

Effet de l'itraconazole sur le métabolisme d'autres médicaments

L'itraconazole peut inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par les enzymes de la famille des cytochromes 3A. Cela peut entraîner une action plus importante et/ou prolongée de ces agents, y compris des effets secondaires. Lors de l'utilisation concomitante de médicaments, l'étiquette correspondante doit être consultée pour obtenir des informations sur la voie du métabolisme.

Après l'arrêt du traitement, les concentrations plasmatiques d'itraconazole diminuent progressivement, en fonction de la dose et de la durée du traitement. Ceci doit être pris en compte lorsque l'on considère l'effet inhibiteur de l'itraconazole sur les médicaments co-médicamentés.

Les exemples sont:

Les médicaments suivants sont contre-indiqués avec l'itraconazole:

astémizole, béprédil, cisapride, dofétilide, lévaccétylméthadole (lévométhadyl), mizolastine, pimozide, quinidine, sertindole et terfénadine, car la co-administration peut entraîner une

augmentation des concentrations plasmatiques de ces substrats, ce qui peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et de rares occurrences de torsade de pointes.

- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés via le cytochrome P450 3A4 tels que l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine
- triazolam et midazolam oral
- les alcaloïdes de l'ergot tels que la dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine), l'ergotamine et la méthylergométrine (méthylergonovine)
- nisoldipine
- élétriptan

La prudence s'impose lors de la co-administration d'itraconazole avec des inhibiteurs calciques en raison d'un risque accru d'ICC. En plus des interactions pharmacocinétiques possibles impliquant l'enzyme métabolisant le médicament CYP3A4, les inhibiteurs calciques peuvent avoir des effets inotropes négatifs qui peuvent s'ajouter à ceux de l'itraconazole.

Les agents suivants doivent être utilisés avec prudence et leurs concentrations plasmatiques, effets ou effets secondaires doivent être surveillés. Si nécessaire, leur posologie doit être réduite en cas d'administration concomitante avec l'itraconazole:

- anticoagulants oraux;
- les inhibiteurs de la protéase du VIH tels que l'indinavir, le ritonavir, le saquinavir;
- certains agents antinéoplasiques tels que le busulfan, le docétaxel, le trimétrexate et les alcaloïdes de la pervenche;
- les inhibiteurs calciques métabolisés via le cytochrome P450 3A4 tels que les dihydropyridines et le vérapamil;
- certains agents immunosuppresseurs: ciclosporine, rapamycine (appelée aussi sirolimus) et tacrolimus;
- certains glucocorticoïdes tels que le budésonide, la dexaméthasone, la fluticasone et la méthylprednisolone;
- Digoxine (via l'inhibition de la P-glycoprotéine)
- autres: alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspirone, carbamazépine, cilostazole, disopyramide, ébastine, fentanyl, halofantrine, midazolam i.v., réboxétine, répaglinide, rifabutine

Aucune interaction entre l'itraconazole et la zidovudine (AZT) ou la fluvastatine n'a été observée.

Aucun effet d'induction enzymatique sur le métabolisme de l'éthinylestradiol et de la noréthistérone provoqué par l'itraconazole n'a été observé.

Effet sur la liaison aux protéines plasmatiques

Des études *in vitro* ont montré qu'il n'y a pas d'interactions sur la liaison aux protéines plasmatiques entre l'itraconazole et l'imipramine, le propranolol, le diazépam, la cimétidine, l'indométhacine, le tolbutamide et la sulfaméthazine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

L'itraconazole ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf dans les cas potentiellement mortels où le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le préjudice potentiel pour le fœtus.

Dans les études animales, l'itraconazole a montré une toxicité pour la reproduction.

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 les patientes recevant un traitement à court terme pour la 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 des gélules d'itraconazole doivent utiliser des précautions contraceptives. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la période menstruelle suivant la fin du traitement par l'itraconazole.

Lactation

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.

La fertilité

Il n'y avait aucune preuve d'une influence primaire sur la fertilité sur la base des données de sécurité précliniques.

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 des étourdissements, des troubles visuels et une perte auditive, qui peuvent survenir dans certains cas, doit être prise en compte.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été rapportés lors d'essais cliniques avec des gélules d'itraconazole et/ou de rapports spontanés issus de l'expérience post-commercialisation pour toutes les formulations d'itraconazole.

Dans les essais cliniques portant sur 2104 patients traités par l'itraconazole dans le traitement de dermatomycoses ou d'onychomycoses, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient d'origine gastro-intestinale, dermatologique et hépatique.

La liste ci-dessous présente les effets indésirables des médicaments par classe de système d'organes. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables des médicaments sont présentés par incidence, en utilisant la convention suivante:

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles)

Troubles du système sanguin et lymphatique

Rare: leucopénie

Fréquence indéterminée: neutropénie, thrombocytopénie

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent: hypersensibilité

Fréquence indéterminée: réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, œdème de Quincke, maladie sérique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée: hypokaliémie, hypertriglycériémie

Troubles du système nerveux

Peu fréquent: céphalées, étourdissements, paresthésie

Rare: hypoesthésie

Fréquence indéterminée: neuropathie périphérique

Troubles oculaires

Rare: troubles visuels

Fréquence indéterminée: vision floue et diplopie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Rare: Acouphènes

Fréquence indéterminée: Perte auditive transitoire ou permanente

Troubles cardiaques

Fréquence indéterminée: Insuffisance cardiaque congestive

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Rare: dyspnée

Fréquence indéterminée: œdème pulmonaire

Problèmes gastro-intestinaux

Fréquent: douleurs abdominales, nausées

Peu fréquent: vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie, dysgueusie, flatulence

Rare: pancréatite

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent: hyperbilirubinémie, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase

Rare: Augmentation des enzymes hépatiques

Fréquence indéterminée: Insuffisance hépatique aiguë, hépatite, hépatotoxicité

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: éruption cutanée

Peu fréquent: Urticaire, alopecie, prurit

Fréquence indéterminée: nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exenthémateuse généralisée aiguë, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, vascularite leucocytoclasique, photosensibilité

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquence indéterminée: Myalgie, arthralgie

Troubles rénaux et urinaires

Rare: Pollakiurie

Fréquence indéterminée: incontinence urinaire

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Peu fréquent: troubles menstruels

Fréquence indéterminée: Dysfonction érectile

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: œdème

Rare: Pyrexie

Population pédiatrique

L'innocuité de l'itraconazole a été évaluée chez 250 patients pédiatriques âgés de 6 mois à 14 ans qui ont participé à cinq essais cliniques en ouvert. Ces patients ont reçu au moins une dose de solution buvable d'itraconazole pour la prophylaxie des infections fongiques ou pour le traitement du muguet buccal ou des infections fongiques systémiques et ont fourni des données sur l'innocuité. Sur la base des données d'innocuité regroupées de ces essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques étaient les vomissements (36,0 %), la pyrexie (30,8 %), la diarrhée (28,4 %), l'inflammation des muqueuses (23,2 %), les éruptions cutanées (22,8 %), douleurs abdominales (17,2 %), nausées (15,6 %), hypertension (14,0 %) et toux (11,2 %). 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.

4.9 Surdosage

Aucune donnée n'est disponible.

En cas de surdosage, des mesures de soutien doivent être utilisées. Dans la première heure après l'ingestion, un lavage gastrique peut être effectué. Du charbon actif 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: Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés.

Code ATC: J02AC02

Mécanisme d'action:

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

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique:

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

Mécanismes 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 de médicaments azolés 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

À l'aide des méthodes EUCAST, les points critiques pour l'itraconazole n'ont été établis que pour les espèces d'aspergillus. Ces seuils sont donnés dans le tableau ci-dessous, selon EUCAST Antifungal Clinical Breakpoint Table v. 4.1, valable à partir du 2012-03-05)

Agent antifongique	Valeurs critiques liées à l'espèce (S≤/R>) (mg/L)					Seuils non liés à l'espèce S≤/R>
	<i>A. flavus</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. nidulans</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. terreus</i>	
Itraconazole ¹	1/2	1/2	1/2	IE ^{2,3}	1/2	IE ³

A. = Aspergillus

S = sensible, R = résistant

1. Il est recommandé de surveiller les concentrations minimales d'itraconazole chez les patients traités pour une infection fongique.
2. Les ECOFF pour ces espèces sont en général un cran plus élevés que pour *A. fumigatus*.
3. Les valeurs de CMI pour les isolats d'*A. niger* et d'*A. versicolor* sont en général plus élevées que celles d'*A. fumigatus*. On ne sait pas si cela se traduit par une moins bonne réponse clinique.

IE = Il n'y a pas suffisamment de preuves (IE) pour fixer des seuils pour ces espèces.

À l'aide des méthodes CLSI, les points critiques pour l'itraconazole n'ont été établis que pour les espèces de *Candida* provenant d'infections mycosiques superficielles. Les seuils du CLSI sont: sensible $\leq 0,125$ mg/L et résistant ≥ 1 mg/L.

La prévalence de la résistance acquise peut varier géographiquement et dans le temps pour certaines espèces, et des informations locales sur la résistance sont souhaitables, en particulier lors du traitement d'infections graves. Au besoin, un avis d'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 la CMI90 <1 mg d'itraconazole/L. Il n'y a pas de corrélation entre la sensibilité *in vitro* et l'efficacité clinique.

Espèces couramment sensibles
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</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>Penicillium 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>

Scopulariopsis spp.

¹ Ces organismes peuvent être rencontrés chez des patients qui reviennent d'un voyage en dehors de l'Europe.

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

³ Susceptibilité intermédiaire naturelle.

Population pédiatrique

La tolérance et la sécurité de l'itraconazole ont été étudiées dans la prophylaxie des infections fongiques chez 103 patients pédiatriques neutropéniques âgés de 0 à 14 ans (médiane 5 ans) dans une étude clinique de phase III en ouvert et non contrôlée. La plupart des patients (78 %) subissaient une allogreffe de moelle osseuse pour des hémopathies malignes. Tous les patients ont reçu 5 mg/kg/jour de solution buvable d'itraconazole en dose unique ou fractionnée. En raison de la conception de l'étude, aucune conclusion formelle concernant l'efficacité n'a pu être tirée. Les effets indésirables les plus courants considérés comme définitivement ou possiblement liés à l'itraconazole étaient les vomissements, les anomalies de la fonction hépatique et les douleurs abdominales.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales

La pharmacocinétique de l'itraconazole a été étudiée chez des sujets sains, des populations particulières et des patients après administration unique et répétée.

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.

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), suggérant 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. concentration dans le plasma. Les rapports cerveau/plasma étaient d'environ 1, tel que mesuré chez les chiens beagle. L'absorption dans les tissus kératiniques, la peau en particulier, est jusqu'à quatre fois plus élevée que dans le plasma.

Biotransformation

L'itraconazole est largement métabolisé par le foie en un grand nombre de métabolites. L'un des principaux métabolites est l'hydroxy-itraconazole, qui a une activité antifongique *in vitro* comparable à celle de l'itraconazole. Les concentrations plasmatiques de l'hydroxy-itraconazole sont environ le double de celles de l'itraconazole. Comme le montrent les études *in vitro*, le CYP 3A4 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme de l'itraconazole.

Élimination

L'itraconazole est excrété sous forme de métabolites inactifs à environ 35 % dans l'urine en une semaine et à environ 54 % dans les fèces. L'excrétion rénale du médicament mère représente moins de 0,03 % de la dose, tandis que l'excrétion fécale du médicament inchangé varie entre 3 et 18 % de la dose. La clairance de l'itraconazole diminue à des doses plus élevées en raison d'un métabolisme hépatique saturable.

Linéarité/non-linéarité

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} et d'ASC 4 à 7 fois plus élevées que celles observées après une dose unique. La demi-vie d'élimination moyenne de l'itraconazole est d'environ 40 heures après administration répétée.

Populations particulières

Insuffisance hépatique:

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. Aucune différence statistiquement significative de l'ASC n'a été observée entre ces deux groupes. Une réduction statistiquement significative de la C_{max} moyenne (47 %) et une multiplication par deux de la demi-vie d'élimination (37 ± 17 versus 16 ± 5 heures) de l'itraconazole ont été notées chez les sujets cirrhotiques par rapport aux sujets sains.

Les données ne sont pas disponibles chez les patients cirrhotiques lors de l'utilisation à long terme de l'itraconazole.

Insuffisance rénale:

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez les patients insuffisants rénaux. La prudence s'impose lorsque le médicament est administré à cette population de patients.

Population pédiatrique:

Deux études pharmacocinétiques ont été menées chez des enfants neutropéniques âgés de 6 mois à 14 ans au cours desquels la solution buvable d'itraconazole a été administrée à raison de 5 mg/kg une ou deux fois par jour. L'exposition à l'itraconazole était un peu plus élevée chez les enfants plus âgés (6 à 14 ans) que chez les enfants plus jeunes. Chez tous les enfants, les concentrations plasmatiques efficaces d'itraconazole ont été atteintes dans les 3 à 5 jours suivant le début du traitement et maintenues tout au long du traitement.

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 phagocytaire mononucléaire, mais semblent avoir une faible pertinence pour l'utilisation clinique proposée. On a constaté que l'itraconazole provoquait une augmentation liée à la dose de la toxicité maternelle, de l'embryotoxicité et de la tératogénicité chez le rat et la souris à fortes doses. Une densité minérale osseuse globale plus faible a été observée chez les chiens juvéniles après administration chronique d'itraconazole, et chez les rats, une diminution de l'activité de la plaque osseuse, un amincissement de la zone compacte des gros os et une fragilité osseuse accrue ont été observées.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Aucune

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu du récipient

Blister Alu/PVC 10 × 10.

Itraconex-100 gélules est disponible en blister Alu/PVC de 10 gélules. Ces 10 blisters dans un carton unitaire avec notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Pas d'exigences particulières.

7. Nom et adresse du fabricant

Relax Biotech Pvt. Ltd.

862/1, G.I.D.C., Makarpura

Vadodara-390010

Gujarat, India.

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

Conical Pharmaceuticals

13 FF Raghuvir, Bapasararam chowk,

Nava Naroda, Ahmedabad- 382346,

Gujarat, India.

info@conicalpharmaceuticals.com