

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ITRAZOL 100mg gélule BT/16 et BT/32

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ITRAZOL 100 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Itraconazole..... 100,0 mg
Pour une gélule de 460,0 mg.

Excipients à effet notoire : saccharose

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1.](#)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Mycoses superficielles

- Kératites fongiques notamment à *Aspergillus*
- 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Mycoses superficielles

L'élimination de l'itraconazole des tissus est plus longue que celle du plasma; l'effet de la thérapeutique se poursuit plusieurs jours après l'arrêt du traitement.

- Kératites fongiques: 2 gélules (200 mg) une fois par jour pendant 21 jours. La durée du traitement pourra être ajustée selon la réponse clinique obtenue.
- Pityriasis versicolor: 2 gélules (200 mg) une fois par jour pendant 5 à 10 jours.
- Dermatophyties cutanées: 1 gélule (100 mg) par jour pendant 15 à 30 jours.

Mycoses systémiques ou viscérales

2 à 4 gélules par jour, les plus fortes posologies sont notamment recommandées chez l'immunodéprimé.
La durée du traitement sera fonction de l'affection en cause et de la pathologie sous-jacente.

Mode d'administration

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

Populations particulières

Utilisation dans la population pédiatrique

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

Utilisation chez le sujet âgé

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

Utilisation chez l'insuffisant hépatique

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

Utilisation chez l'insuffisant rénal

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

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

4.3. Contre-indications

- Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'itraconazole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- ITRAZOL 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. (voir rubrique 4.4.)
- La co-administration d'un grand nombre de substrats du CYP3A4 est contre-indiquée avec ITRAZOL 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.(voir rubrique 4.5)

- ITRAZOL 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'éplérénone, 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 lomitapide, 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 télichromycine (chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique sévère), le ticagrélor, le vardénafil (chez l'homme de plus de 75 ans) (voir rubrique 4.5).

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

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets hépatiques

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

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

Effets cardiaques

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

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

Dans les notifications spontanées, les insuffisances cardiaques ont été plus fréquemment rapportées lorsque la dose journalière totale d'itraconazole était de 400 mg par rapport à une dose journalière totale plus faible, ce qui suggère que le risque d'insuffisance cardiaque peut être dose-dépendant. ITRAZOL ne doit être utilisé chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive ou des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive que si le bénéfice est nettement supérieur aux risques. L'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque doit prendre en compte des facteurs tels que la sévérité de l'indication, la posologie (i.e. la dose totale journalière) et les facteurs de risques individuels d'insuffisance cardiaque congestive. Ces facteurs de risque comprennent des maladies cardiaques telles que les maladies ischémiques et valvulaires, des maladies pulmonaires significatives telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive, l'insuffisance rénale et d'autres troubles œdémateux. Ces patients doivent être informés des signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque congestive, ils doivent être traités avec précautions et doivent faire l'objet d'un suivi des signes et symptômes de l'insuffisance cardiaque congestive au cours du traitement. Si de tels signes ou symptômes apparaissent au cours du traitement, ITRAZOL doit être arrêté.

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

Hypersensibilité croisée

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

Acidité gastrique

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

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

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

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

Excipients à effet notoire

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

Allaitement

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

Interactions médicamenteuses

Ce médicament est déconseillé dans les cas suivants en association avec : l'apixaban, la bédaquiline, la buspirone, le busulfan, la colchicine (sauf chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère : association contre-indiquée, voir rubrique 4.5), la darifénacine, l'ébastine les inhibiteurs des tyrosines kinases suivants : [axitinib, bosutinib, dabrafénib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib], l'halofantrine, l'halopéridol, les immunosuppresseurs [ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus], les inducteurs enzymatiques suivants : [carbamazépine, dabrafénib, éfavirenz, enzalutamide, esclicarbazépine, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine], l'irinotécan, la lercanidipine, la luméfántrine, le midazolam per os, l'oxycodone, le régorafénib, le rivaroxaban, le riociguat, le siméprévir, le tadalafil (dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ou des symptômes et signes de l'hypertrophie bénigne de la prostate), la tamsulosine, la toltérodine, la trabectédine, le vardénafil (chez l'homme jusqu'à 75 ans) et les vinca-alcaloïdes cytotoxiques (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

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

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

Insuffisance hépatique

Les données relatives à l'utilisation de l'itraconazole par voie orale chez les patients insuffisants hépatiques sont limitées. La prudence est recommandée lors de l'administration de ce médicament à cette population de patients. Il est préconisé de surveiller étroitement les patients insuffisants hépatiques en cas de prise d'itraconazole (voir rubrique 4.2). Lors de la décision d'initier un traitement avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP3A4, il est recommandé de prendre en compte la prolongation de la demi-vie d'élimination de l'itraconazole observée dans un essai clinique conduit avec l'itraconazole administré à dose unique sous forme de gélules chez des patients cirrhotiques (voir rubrique 5.2).

Perte auditive

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

Patients atteints du SIDA

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

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

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

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

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

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

Neuropathie

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

Résistance croisée

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

Interchangeabilité

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

Mucoviscidose

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

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

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (tels que dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine et méthysergide) :
Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

+ Alfuzosine

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine et de ses effets indésirables.

+ Aliskiren

Augmentation, de près de 6 fois des concentrations plasmatiques d'aliskiren et majoration du risque de ses effets indésirables.

+ Atorvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'atorvastatine).

+ Avanafil

Augmentation très importante des concentrations plasmatiques de l'avanafil avec risque d'hypotension.

+ Colchicine chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

+ Dabigatran

Augmentation de plus du double des concentrations plasmatiques de dabigatran, avec majoration du risque de saignement.

+ Dapoxétine

Risque de majoration des effets indésirables notamment à type de vertiges ou de syncopes.

+ Dompéridone

Augmentation des concentrations plasmatiques de dompéridone par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

+ Dronédarone

Augmentation importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme.

+ Eplérénone

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'éplérénone par l'itraconazole et de ses effets indésirables, notamment l'hyperkaliémie.

+ Fésotérodine chez les sujets avec insuffisance rénale modérée à sévère ou insuffisance hépatique modérée à sévère

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme cardiaque.

+ Ivabradine

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'itraconazole).

+ Lomitapide

Augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

+ Lurasidone

Augmentation des concentrations plasmatiques de la lurasidone par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

+ Millepertuis

Risque de diminution importante des concentrations plasmatiques d'itraconazole, avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.

+ Mizolastine

Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Ombitasvir + Paritaprévir

Augmentation des concentrations plasmatiques de la bithérapie par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

+ Pimozide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Quétiapine

Augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.

+ Quinidine

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.

+ Ranolazine

Augmentation des concentrations de ranolazine par diminution de son métabolisme par l'itraconazole.

+ Sildénafil (dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire)

Augmentation très importante des concentrations plasmatiques du sildénafil, avec risque d'hypotension.

+ Simvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine).

+ Solifénacine chez les sujets avec insuffisance rénale modérée à sévère ou insuffisance hépatique modérée à sévère

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme cardiaques.

+ Télithromycine chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme cardiaque.

+ Ticagrélor

Augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

+ Vardénafil (chez l'homme de plus de 75 ans)

Augmentation très importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Apixaban

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban par l'itraconazole avec majoration du risque de saignement.

+ Bédaquiline

Augmentation des concentrations plasmatiques de bédaquiline par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

Si l'association est nécessaire, une surveillance ECG plus fréquente et une surveillance des transaminases sont recommandées.

+ Buspirone

Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration importante de la sédation.

+ Busulfan

Avec le busulfan à fortes doses : doublement des concentrations de busulfan par l'itraconazole.

+ Colchicine (sauf chez les sujets avec insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère : voir association contre-indiquée)

Augmentation des effets indésirables de la colchicine aux conséquences potentiellement fatales.

+ Darifénacine

Augmentation des concentrations de darifénacine avec risque de majoration de ses effets indésirables.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de darifénacine.

+ Ebastine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital).

+ Inhibiteurs des tyrosines kinases : axitinib, bosutinib, dabrafénib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib

Pour les autres inhibiteurs de tyrosine kinase, voir en associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi

Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme.

Avec l'ibrutinib, si l'association ne peut être évitée, adaptation de la posologie d'ibrutinib ou interruption temporaire (7 jours).

+ Halofantrine

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.

+ Halopéridol

Risque de troubles du rythme ventriculaire notamment de torsade de pointes, par diminution du métabolisme de l'halopéridol par l'itraconazole.

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus)

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

+ Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, dabrafénib, éfavirenz, enzalutamide, esclicarbazépine, fosphénytoïne, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine)

Diminution des concentrations plasmatiques d'itraconazole, avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

+ Irinotécan

Risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.

+ Lercanidipine

Risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.

+ Luméfántrine

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.

+ Midazolam per os

Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation.

+ Oxycodone

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'oxycodone. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone pendant la durée du traitement par l'itraconazole.

+ Régorafénib

Augmentation des concentrations plasmatiques de régorafénib par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

+ Riociguat

Augmentation des concentrations plasmatiques de riociguat par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

+ Rivaroxaban

Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de saignement.

+ Siméprévir

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de siméprévir par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

+ Tadalafil (dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ou des symptômes et signes de l'hypertrophie bénigne de la prostate)

Augmentation des concentrations plasmatiques du tadalafil, avec risque d'hypotension.

+ Tamsulosine

Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.

+ Toltérodine

Risque de majoration des effets indésirables.

+ Trabectédine

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de la trabectédine par l'itraconazole. Si l'association est nécessaire, surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la trabectédine pendant la durée du traitement par l'itraconazole.

+ Vardénafil (chez l'homme jusqu'à 75 ans)

Augmentation très importante des concentrations plasmatiques de vardénafil, avec risque d'hypotension sévère.

+ Vinca-alkaloïdes cytotoxiques

Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique, par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Alfentanil, fentanyl

Augmentation de l'effet dépresseur 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.

+ Antagonistes des canaux calciques (diltiazem, vérapamil, classe des dihydropyridines) sauf lercanidipine (voir en associations déconseillées)

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.

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.

+ Antivitamines K

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'itraconazole et 8 jours après son arrêt.

+ Aripiprazole

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'aripiprazole par l'itraconazole. Surveillance clinique et éventuellement adaptation de la posologie d'aripiprazole pendant et après l'arrêt du traitement par l'itraconazole.

+ Bortézomib

Risque de majoration des effets indésirables, notamment neurologiques du bortézomib par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du bortézomib pendant la durée du traitement par l'itraconazole.

+ Bosentan

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.

+ Buprénorphine

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'itraconazole et, le cas échéant, après son arrêt.

+ Cabazitaxel

Risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du cabazitaxel par inhibition de son métabolisme par l'itraconazole. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du cabazitaxel pendant le traitement par l'itraconazole.

+ Daclatasvir

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.

+ Digoxine

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.

+ Disopyramide

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.

+ Docétaxel

Risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du docétaxel par inhibition de son métabolisme par l'itraconazole. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du docétaxel pendant le traitement par l'itraconazole.

+ Fésotérodine (sauf chez les sujets avec insuffisance rénale modérée à sévère ou insuffisance hépatique modérée à sévère : voir association contre-indiquée)

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.

+ Hydroquinidine

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.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir ou cobicistat

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'itraconazole. Surveillance clinique. L'administration de doses élevées d'itraconazole n'est pas recommandée (>200 mg par jour).

+ Inhibiteurs des tyrosines kinases (sauf bosutinib, ibrutinib, axitinib, dabrafénib, dasatinib, nilotinib, sunitinib : voir en association déconseillée) : cabozantinib, crizotonib, erlotinib, géfitinib, imatinib, lapatinib, pazopanib, ponatinib, ruxolitinib, sorafénib.

Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme. Surveillance clinique.

+ Ivacaftor

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.

+ Maraviroc

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.

+ Midazolam IV

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'itraconazole.

+ Quinine

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.

+ Sildénafil (dans le traitement de la dysfonction érectile)

Augmentation des concentrations plasmatiques du sildénafil, avec risque d'hypotension.

Débuter le traitement par sildénafil à la dose minimale en cas d'association avec l'itraconazole.

+ Solifénacine (sauf chez les sujets avec insuffisance rénale modérée à sévère ou insuffisance hépatique modérée à sévère : voir association contre-indiquée)

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.

+ Sufentanil

Augmentation de l'effet dépresseur 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.

+ Tadalafil (dans le traitement de la dysfonction érectile)

Augmentation des concentrations plasmatiques du tadalafil, avec risque d'hypotension. Débuter le traitement par tadalafil à la dose minimale en cas d'association avec l'itraconazole.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants

Risque de diminution de l'absorption de l'itraconazole. Prendre les topiques, les antiacides ou les adsorbants à distance de l'itraconazole (plus de 2 heures si possible).

Associations à prendre en compte

+ Alprazolam

Possible augmentation de l'effet sédatif de l'alprazolam.

+ Antisécrétoires antihistaminiques H₂

Diminution de l'absorption de l'itraconazole, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.

+ Antisécrétoires inhibiteurs de la pompe à protons

Diminution de l'absorption de l'itraconazole, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.

+ Aprépitant

Augmentation des concentrations d'aprèpitant par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

+ Corticoïdes, notamment inhalés (budésonide, fluticasone, mométasone, ciclésonide, dexaméthasone, méthyprednisolone)

En cas d'utilisation prolongée par voie orale ou inhalée, augmentation des concentrations plasmatiques du corticoïde par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde voire d'une insuffisance surrénalienne.

+ Idélalisib

Augmentation des concentrations plasmatiques d'idélalisib par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

+ Oxybutynine

Risque de majoration des effets indésirables de l'oxybutynine.

+ Salmétérol

Augmentation importante des concentrations de salmétérol par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole.

+ Venlafaxine

Augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.

+ Zolpidem

Légère augmentation de l'effet sédatif du zolpidem.

+ Zopiclone

Légère augmentation de l'effet sédatif de la zopiclone.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

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

Femmes en âge de procréer

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

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

Classe de systèmes organes	Effets indésirables			
	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée

Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie	Neutropénie, Thrombopénie,
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité*	Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, Œdème de Quincke, Maladie sérique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypertriglycémie	Hypokaliémie,
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Tremblements, Paresthésie, Hypoesthésie, Dysgueusie	Neuropathie périphérique*, Sensations vertigineuses**
Affections oculaires			Troubles visuels (incluant diplopie et vision floue)	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Perte auditive passagère ou permanente*, Acouphène	
Affections cardiaques			Insuffisance cardiaque congestive*	Insuffisance cardiaque*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	Œdème pulmonaire, Toux**
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, Nausées	Diarrhées, Vomissements, Constipation, Dyspepsie, Flatulence	Pancréatite	

Affections hépatobiliaires		Augmentation des enzymes hépatiques (notamment ALAT, ASAT)	Hépatotoxicité sévère* (incluant des cas d'insuffisance hépatique aiguë fatale), Hépatite*, Insuffisance hépatique*, Hyperbilirubinémie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, Urticaire, Prurit	Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome de Stevens-Johnson, Pustulose exanthématique aiguë généralisée, Erythème polymorphe, Dermatite exfoliative, Vascularite leucocytoclasique, Alopécie, Photosensibilité	
Affections musculosquelettiques et systémiques				Myalgie, Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires			Pollakiurie	Incontinence urinaire,
Affections des organes de reproduction et du sein		Troubles menstruels	Dysfonction érectile	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration			OEdème, Pyrexie	
Investigations			Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	

* Voir rubrique 4.4

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

Population pédiatrique

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

Sur la base des données de tolérance poolées issues de ces essais cliniques, les effets indésirables fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques ayant reçu au moins une dose de itraconazole ont été céphalées (3,0%), vomissement (3,0%), douleur abdominale (2,4%), diarrhée (2,4%), fonction hépatique anormale (1,2%), hypotension (1,2%), nausée (1,2%) et urticaire (1,2%). De manière générale, la nature des effets indésirables chez les patients pédiatriques est similaire à celle observée chez les sujets adultes, mais la fréquence est plus élevée chez les patients pédiatriques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration .

4.9. Surdosage

Symptômes et signes

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

Traitement

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

Du charbon activé peut être administré, si nécessaire.

L'itraconazole n'est pas éliminé par hémodialyse.

Il n'existe aucun antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés

Code ATC : J02A C02

Mécanisme d'action

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

Relation pharmacocinétique (PK) / pharmacodynamique (PD)

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

Microbiologie

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

Candida spp. (dont *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* et *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp. (dont, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. nidulans* et *A. terreus*), *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa*, *Microsporium* spp. *Cladophialophora carrionii*, *Fonsecaea pedrosoi* et *Phialophora verrucosa*, *Trichophyton* sp, *Sporothrix schenckii*. *Candida krusei*, *Candida glabrata* et *Candida guilliermondii* sont généralement les espèces de *Candida* les moins sensibles, avec quelques isolats ayant montré *in vitro* une résistance sans équivoque à l'itraconazole. Les principaux types de champignons non inhibés par l'itraconazole sont : *Zygomycetes* (tels que *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. et *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. et *Scopulariopsis* spp.

Résistance

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

Concentrations critiques

Les concentrations minimales inhibitrices critiques établies par la méthode EUCAST pour l'itraconazole sont:

Aspergillus flavus : Sensible (S) ≤ 1 mg/L, Résistant (R) > 2 mg/L

Aspergillus fumigatus : S ≤ 1 mg/L, R > 2 mg/L

Aspergillus nidulans : S ≤ 1 mg/L, R > 2 mg/L

Aspergillus terreus : S ≤ 1 mg/L, R > 2 mg/L

Candida albicans: S ≤ 0.06 mg/L, R > 0.06 mg/L

Candida parapsilosis: S ≤ 0.12 mg/L, R > 0.12 mg/L

Candida tropicalis: S ≤ 0.12 mg/L, R > 0.12 mg/L

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales

Le pic plasmatique des concentrations d'itraconazole est atteint 2 à 5 heures après administration orale. En raison de sa pharmacocinétique non linéaire, l'itraconazole s'accumule dans le plasma après administrations répétées. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont généralement atteintes en approximativement 15 jours avec une valeur C_{max} d'environ 0,5 $\mu\text{g/ml}$, 1,1 $\mu\text{g/ml}$ et 2,0 $\mu\text{g/ml}$ après administration orale de 100 mg par jour, 200 mg par jour et 200 mg deux fois par jour, respectivement. La demi-vie d'élimination terminale de l'itraconazole varie généralement de 16 à 28 heures après une administration unique et augmente pour atteindre 34 à 42 heures après administrations répétées. Lorsque le traitement est arrêté, les concentrations plasmatiques en itraconazole diminuent pour atteindre des concentrations presque indétectables en 7 à 14 jours, suivant la dose et la durée du traitement. La clairance plasmatique totale moyenne de l'itraconazole après administration intraveineuse est de 278 ml/min. La clairance de l'itraconazole diminue aux doses élevées, du fait d'une saturation de son métabolisme hépatique.

Absorption

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

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

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

L'absorption des gélules d'itraconazole est diminuée chez les sujets ayant une acidité gastrique réduite, comme par exemple chez ceux prenant des médicaments connus pour supprimer la sécrétion de l'acidité gastrique (ex :

Antagonistes des récepteurs H₂, inhibiteurs de la pompe à protons) ou chez ceux ayant une achlorhydrie provoquée par certaines maladies (voir rubrique 4.4 et 4.5). L'absorption de l'itraconazole en cas de prise à jeun chez ces patients est augmentée lorsque ITRAZOL gélule est administré avec une boisson acide (telle que du cola classique).

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

Distribution

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

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

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

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

Biotransformation

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

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

Excrétion

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

Populations particulières

Insuffisants hépatiques

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

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

Insuffisants rénaux

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

Une étude pharmacocinétique dans laquelle l'itraconazole a été administré à la dose unique de 200 mg (quatre gélules de 50 mg) a été conduite dans trois groupes de patients ayant une insuffisance rénale (urémie : n=7 ; hémodialyse : n=7 ; et dialyse péritonéale continue ambulatoire: n=5). Chez les patients urémiques avec une clairance de la créatinine moyenne de 13 ml/min x 1,73 m², l'exposition, calculée sur la base de l'ASC, était légèrement réduite comparée à celle de la population normale. Cette étude n'a pas montré d'effet significatif de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale continue ambulatoire sur la pharmacocinétique de l'itraconazole (T_{max}, C_{max} et ASC_{0-8h}). Les profils des concentrations plasmatiques en fonction du temps ont montré une large variation interindividuelle entre les trois groupes.

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

Les données sur l'utilisation à long terme de l'itraconazole chez des patients insuffisants rénaux ne sont pas disponibles. La dialyse n'a pas d'effet sur la demi-vie ou la clairance de l'itraconazole ou de l'hydroxy-itraconazole (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de segment II ont été réalisées chez le rat, la souris, le lapin. Chez le rat, par gavage (10, 40, 160 mg/kg/jour de J6 à J16), embryotoxicité et tératogénicité dès 40 mg (encéphalocèles, acranie, ethmocéphalie, anomalies squelettiques). Maternotoxicité dès 40 mg/kg/jour. Chez la souris, par gavage (10, 40, 160 mg/kg/jour de J6 à J16) embryotoxicité et tératogénicité à 160 mg/kg/j. Maternotoxicité à la plus forte dose. Chez le lapin par gavage (5, 20, 80 mg/kg/jour de J6 à J18) pas d'effet embryotoxique ni tératogène

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sphères de sucre (0,5 –0,56 mm)
Poloxamer 188
Hypromellose 6cP
Poloxamer 188 micronisé
Chlorure de méthylène
Ethanol anhydre

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

18 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abris de l'humidité

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Gélules sous plaquettes thermoformées pvc/pvdc blanc opaque /alu
BT/ 16 et BT/32

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Les laboratoires ADWYA

Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa –Tunisie

Tel : (+216) 71 854 060/ Fax : (+216) 71 854 900 / e-mail :
adwya@adwya.com.tn

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

Itrazol 100 mg gélule BT/16 : 9044132

Itrazol gélule BT/32 : 9044133

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

Date d'obtention d'AMM : 19/09/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Aout 2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I