

Mentions légales

**SPORANOX[®] 10 mg/mL, solution buvable
(itraconazole)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SPORANOX 10 mg/mL, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Itraconazole..... 1,00 g

Pour 100 mL de solution buvable.

1 dose de 10 mL de solution buvable correspond à 100 mg d'itraconazole.

Excipients à effet notoire :

1 dose de 10 mL de solution buvable contient :

4000 mg de cyclodextrine,

1980 mg de sorbitol,

1040 mg de propylèneglycol,

0,05 mg d'éthanol.

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

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes: 200 mg (20 mL) par jour de préférence en 2 prises, ou éventuellement en 1 prise pendant 1 semaine. En l'absence de réponse après 1 semaine, le traitement doit être poursuivi pendant une semaine supplémentaire.

Traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes résistantes au fluconazole: 100 à 200 mg (10 à 20 mL) 2 fois par jour pendant 2 semaines. En l'absence de réponse après deux semaines de traitement, le traitement doit être poursuivi pendant 2 semaines supplémentaires. En l'absence de signes d'amélioration clinique, la dose de 400 mg par jour ne doit pas être utilisée pendant une durée supérieure à 14 jours.

Mode d'administration

Afin d'assurer une absorption optimale, la prise de ce médicament doit s'effectuer en dehors des repas.

La solution doit être laissée en contact avec la bouche pendant quelques instants (environ 20 secondes), puis avalée. Ne pas rincer après avoir avalé (il est recommandé aux patients de s'abstenir de toute prise alimentaire pendant au moins 1 heure après l'administration).

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 SPORANOX solution buvable 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.

SPORANOX solution buvable ne doit pas être administré aux patients ayant une dysfonction ventriculaire démontrée tels qu'une insuffisance cardiaque congestive (ICC) ou des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sauf en cas d'infections sévères ou mettant en jeu le pronostic vital. (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

SPORANOX solution buvable 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 SPORANOX doivent utiliser un moyen de contraception efficace. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'au début des règles suivant l'arrêt du traitement par SPORANOX.

La co-administration d'un grand nombre de substrats du CYP3A4 est contre-indiquée avec SPORANOX solution buvable. 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 4.4 et 4.5). Ces substrats comprennent :

Analgésiques ; anesthésiques		
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylelrgométrine)		
Antibactériens à usage systémique ; antimycobactériens ; antimycotiques à usage systémique		
Isavuconazole		
Anthelminthiques ; antiprotozoaires		
Halofantrine		
Antihistaminiques à usage systémique		

Astémizole	Mizolastine	Terfénadine
Agents antinéoplasiques		
Irinotécan		
Agents antithrombotiques		
Dabigatran	Ticagrélor	
Antiviraux à usage systémique		
Ombitasvir/Paritaprévir/Ritonavir (avec ou sans Dasabuvir)		
Système cardiovasculaire (agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; antihypertenseurs ; bêtabloquants ; inhibiteurs des canaux calciques ; traitements cardiaques ; diurétiques)		
Aliskiren	Dronédarone	Nisoldipine
Bépridil	Éplérénone	Quinidine
Disopyramide	Ivabradine	Ranolazine
Dofétilide	Lercanidipine	Sildénafil (hypertension pulmonaire)
Médicaments gastro-intestinaux, y compris antidiarrhéiques, anti-inflammatoires intestinaux/agents anti-infectieux ; antiémétiques et anti-nauséux ; médicaments pour le traitement de la constipation ; médicaments pour le traitement des troubles gastro-intestinaux fonctionnels		
Cisapride	Dompéridone	Naloxécol
Agents modifiant les lipides		
Lovastatine	Lomitapide	Simvastatine
Psychoanaleptiques ; psycholeptiques (par exemple, antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques)		
Lurasidone	Pimozide	Sertindole
Midazolam (oral)	Quétiapine	Triazolam
Urologiques		
Avanafil	Darifénacine	Solifénacine (chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère)
Dapoxétine	Fésotérodine (chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère).	Vardénafil (chez les patients de plus de 75 ans).
Médicaments divers et autres substances		
Colchicine (chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques)	Éliglustat (chez les patients métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6, métaboliseurs intermédiaires (MI) du CYP2D6 ou métaboliseurs rapides (MR) du CYP2D6 qui prennent un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6).	

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 SPORANOX. 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 SPORANOX. 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 SPORANOX 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 SPORANOX 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 SPORANOX 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.

SPORANOX 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, SPORANOX 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.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 1980 mg de sorbitol pour 10 mL. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament. Le sorbitol peut causer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour 10 mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 0,05 mg d'alcool (éthanol) pour une dose de 10 mL équivalent à 0,005 mg/mL (0,0005% p/v). La quantité pour 10 mL de ce médicament équivaut à moins de 1 mL de bière ou 1 mL de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable. L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les enfants âgés de moins de 5 ans (voir rubrique 4.2).

Ce médicament contient 4000 mg de cyclodextrines pour 10 mL. Les cyclodextrines peuvent causer des problèmes digestifs tels que la diarrhée. Il n'existe pas suffisamment d'informations sur les effets des cyclodextrines chez les enfants de moins de 2 ans. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque pour le patient doit être évalué au cas par cas (voir rubrique 4.2).

Ce médicament contient 1040 mg de propylèneglycol pour 10 mL et 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). L'allaitement est déconseillé en cas de traitement par ce médicament (voir rubrique 4.6).

Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylèneglycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

Allaitement

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

Interactions potentielle

La co-administration de médicaments spécifiques avec l'itraconazole peut entraîner des changements dans l'efficacité ou la sécurité de l'itraconazole et/ou du médicament co-administré. Par exemple, l'utilisation de l'itraconazole avec des inducteurs du CYP3A4 peut conduire à des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques d'itraconazole et donc à l'échec du traitement. En outre, l'utilisation de l'itraconazole avec certains substrats du CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et des effets indésirables graves et/ou potentiellement mortels, tels que l'allongement de l'intervalle QT et des tachyarythmies ventriculaires, y compris des cas de torsades de pointes, une arythmie potentiellement mortelle. Le prescripteur doit se référer aux informations produits des médicaments co-administrés pour obtenir de plus amples informations sur les effets indésirables graves ou mettant la vie en danger qui pourraient survenir en cas d'augmentation des concentrations plasmatiques de ce médicament. Pour les recommandations concernant la co-administration de médicaments qui sont contre-indiqués, déconseillés ou à utiliser avec précaution en association avec l'itraconazole, veuillez-vous référer aux rubriques 4.3 et 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).

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

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 (prise à jeun, réaction du greffon contre l'hôte, diarrhée, mucite), et en cas de suspicion d'échec.

Traitement des patients atteints de neutropénie sévère

Ce médicament, dans le traitement des candidoses orales et/ou œsophagiennes, n'a pas été étudié chez les patients atteints de neutropénie sévère. Du fait de ses propriétés pharmacocinétiques (voir

rubrique 5.2), ce médicament n'est pas recommandé en initiation de traitement chez des patients présentant un risque immédiat de candidose systémique.

Mucoviscidose

Chez les patients atteints de mucoviscidose, une variabilité des concentrations plasmatiques d'itraconazole a été observée à l'état d'équilibre avec la solution buvable d'itraconazole administrée à la posologie de 2,5 mg/kg 2 fois par jour. A l'état d'équilibre, des concentrations supérieures à 250 ng/mL ont été atteintes chez environ 50 % des patients de plus de 16 ans mais chez aucun patient de moins de 16 ans. En l'absence de réponse au traitement par SPORANOX, solution buvable une alternative thérapeutique doit être envisagée.

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.

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 SPORANOX gélule et SPORANOX solution buvable car pour une même dose administrée l'exposition à ce médicament est supérieure avec la solution buvable qu'avec les gélules.

Par ailleurs, les effets topiques de l'exposition de la muqueuse digestive à l'itraconazole peuvent être différents entre les 2 formulations. Seule la solution buvable est indiquée dans le traitement de la candidose orale/et /ou œsophagienne chez les patients infectés par le VIH.

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

L'itraconazole est principalement métabolisé par le CYP3A4. D'autres substances qui partagent cette voie métabolique ou modifient l'activité du CYP3A4 peuvent influencer la pharmacocinétique de l'itraconazole. L'itraconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4, un inhibiteur de la P-glycoprotéine et un inhibiteur de la protéine de résistance au cancer du sein (Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)).

L'itraconazole peut modifier la pharmacocinétique d'autres substances qui partagent cette voie métabolique ou ces voies de transport de protéines.

Des exemples de médicaments pouvant avoir un impact sur la concentration plasmatique de l'itraconazole sont présentés par classe de médicaments dans le Tableau 1 ci-dessous. Des exemples de médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par l'itraconazole sont présentés dans le Tableau 2 ci-dessous. En raison du nombre d'interactions, les changements potentiels relatifs à la sécurité ou à l'efficacité des médicaments associés ne sont pas inclus. Veuillez-vous référer aux informations de prescription du médicament associé pour plus d'informations.

Les interactions décrites dans ces tableaux sont classées « contre-indiqué », « non recommandé » ou « à utiliser avec précaution » avec l'itraconazole en tenant compte de l'ampleur de l'augmentation de la concentration et du profil de sécurité du médicament associé (voir rubriques 4.3 et 4.4 pour plus d'informations). L'interaction potentielle des médicaments listés a été évaluée sur la base d'études pharmacocinétiques chez l'homme avec l'itraconazole et/ou d'études pharmacocinétiques chez l'homme avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple le kétoconazole) et/ou des données *in vitro* :

« Contre-indiqué » : le médicament ne doit en aucun cas être co-administré avec l'itraconazole, et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement par itraconazole.

« Non recommandé » : l'utilisation du médicament doit être évitée pendant le traitement par itraconazole et jusqu'à deux semaines après l'arrêt du traitement par itraconazole, sauf si les bénéfices ne soient supérieurs aux risques potentiellement accrus d'effets secondaires. Si la co-administration ne peut être évitée, une surveillance clinique des signes ou symptômes d'effets accrus ou prolongés ou d'effets indésirables du médicament administré en concomitance est recommandée, et sa posologie doit être réduite ou interrompue si nécessaire. Le cas échéant, il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques du médicament co-administré.

« Utiliser avec précaution » : une surveillance attentive est recommandée lorsque le médicament est co-administré avec l'itraconazole. Lors de la co-administration, il est recommandé de surveiller étroitement les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'effets accrus ou prolongés ou d'effets indésirables du médicament associé, et de réduire sa posologie si nécessaire. Le cas échéant, il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques du médicament co-administré.

Les interactions listées dans ces tableaux ont été caractérisées dans des études réalisées avec les doses recommandées d'itraconazole. Cependant, l'importance de l'interaction peut dépendre de la dose d'itraconazole administrée. Une interaction plus importante peut se produire à une dose supérieure ou avec un intervalle d'administration plus court. L'extrapolation des résultats à d'autres scénarios posologiques ou à d'autres médicaments doit être effectuée avec prudence.

Une fois le traitement arrêté, les concentrations plasmatiques d'itraconazole diminuent jusqu'à une concentration presque indétectable dans un délai de 7 à 14 jours, en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez les patients atteints de cirrhose hépatique ou chez les sujets recevant des inhibiteurs du CYP3A4, la diminution des concentrations plasmatiques peut être encore plus progressive. Ceci est particulièrement important lors de l'instauration d'un traitement avec des médicaments dont le métabolisme est affecté par l'itraconazole (voir rubrique 5.2).

Tableau 1 : Exemples de médicaments pouvant avoir un impact sur la concentration plasmatique d'itraconazole, présentés par classe de médicaments

Médicaments (par voie orale (VO) dose unique, sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux d'itraconazole (↑ = augmentation ; ↔ = aucun changement ; ↓ = diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Antibactériens à usage systémique ; antimycobactériens		
Isoniazide	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'isoniazide est susceptible de diminuer les concentrations d'itraconazole	Non recommandé
Rifampicine VO 600 mg 1x/j	Itraconazole ASC ↓	Non recommandé
Rifabutine VO 300 mg 1x/j	Itraconazole C _{max} ↓ 71 %, ASC ↓ 74 %	Non recommandé
Ciprofloxacine VO 500 mg 2x/j	Itraconazole C _{max} ↑ 53 %, ASC ↑ 82 %	Utiliser avec précaution
Érythromycine 1 g	Itraconazole C _{max} ↑ 44 %, ASC ↑ 36 %	Utiliser avec précaution
Clarithromycine VO 500 mg 2x/j	Itraconazole C _{max} ↑ 90 %, ASC ↑ 92 %	Utiliser avec précaution
Antiépileptiques		
Carbamazépine, Phénobarbital	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, ces médicaments sont susceptibles de diminuer les concentrations d'itraconazole.	Non recommandé
Phénytoïne VO 300 mg 1x/j	Itraconazole C _{max} ↓ 83 %, ASC ↓ 93 % Hydroxy-itraconazole C _{max} ↓ 84 %, ASC ↓ 95 %	Non recommandé
Agents antinéoplasiques		
Idélalisib	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'idélalisib est susceptible d'augmenter les concentrations d'itraconazole.	Utiliser avec précaution

Médicaments (par voie orale (VO) dose unique, sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux d'itraconazole (↑ = augmentation ; ↔ = aucun changement ; ↓ = diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les rubriques 4.3 et 4.4)
Antiviraux à usage systémique		
Ombitasvir/Paritaprévir/Ritonavir (avec ou sans dasabuvir)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, ces médicaments devraient augmenter les concentrations d'itraconazole.	Contre-indiqué
Éfavirenz 600 mg	Itraconazole C _{max} ↓ 37 %, ASC ↓ 39 % ; Hydroxy-itraconazole C _{max} ↓ 35 %, ASC ↓ 37 %	Non recommandé
Névirapine VO 200 mg 1x/j	Itraconazole C _{max} ↓ 38 %, ASC ↓ 62 %	Non recommandé
Cobicistat, Darunavir (boosté), Élvitégravir (boosté par ritonavir), Fosamprenavir (boosté par ritonavir), Ritonavir, Saquinavir (boosté par ritonavir)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, ces médicaments sont susceptibles d'augmenter les concentrations d'itraconazole.	Utiliser avec précaution
Indinavir VO 800 mg 3x/j	Concentration d'itraconazole ↑	Utiliser avec précaution
Inhibiteurs des canaux calciques		
Diltiazem	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, le diltiazem est susceptible d'augmenter la concentration d'itraconazole.	Utiliser avec précaution
Médicaments pour les troubles d'acidité		
Antiacides (aluminium, calcium, magnésium ou bicarbonate de sodium), Antagonistes des récepteurs H ₂ (par ex. cimétidine, ranitidine), Inhibiteurs de la pompe à protons (par ex. lansoprazole, oméprazole, rabéprazole)	Itraconazole C _{max} ↓, ASC ↓	Utiliser avec précaution
Système respiratoire : autres médicaments du système respiratoire		
Lumacaftor/Ivacaftor VO 200/250 mg 2x/j	Concentration d'itraconazole ↓	Non recommandé
Divers		
Millepertuis (Hypericum perforatum)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, le millepertuis est susceptible de diminuer la concentration d'itraconazole.	Non recommandé

Tableau 2 Exemples de médicaments dont la concentration plasmatique peut être impactée par l'itraconazole, présentés par classe de médicaments

Médicaments (VO dose unique, sauf indication contraire) dans la classe	Effet attendu/potentiel sur les taux de médicament (↑ = augmentation ; ↔ = aucun changement ; ↓ = diminution)	Commentaire clinique (voir ci-dessus pour des informations supplémentaires et également les

		rubriques 4.3 et 4.4)
Analgésiques ; anesthésiques		
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple, dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine, méthylergométrine)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Élétriptan, Fentanyl	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Alfentanil, Buprénorphine (IV et sublingual), Cannabinoïdes, Méthadone, Sufentanil	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Oxycodone VO 10 mg,	Oxycodone VO : C _{max} ↑ 45 %, ASC ↑ 2,4 fois	Utiliser avec précaution
Oxycodone IV 0,1 mg/kg	Oxycodone IV : ASC ↑ 51 %	Utiliser avec précaution
Antibactériens à usage systémique ; antimycobactériens ; antimycotiques à usage systémique		
Isavuconazole	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'isavuconazole.	Contre-indiqué
Bédaquiline	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de bédaquiline.	Non recommandé
Rifabutine VO 300 mg 1x/j	Concentration de rifabutine ↑ (ampleur inconnue)	Non recommandé
Clarithromycine VO 500 mg 2x/j	Concentration de clarithromycine ↑	Utiliser avec précaution
Délamanide	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de délamanide.	Utiliser avec précaution
Antiépileptiques		
Carbamazépine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de carbamazépine.	Non recommandé
Agents anti-inflammatoires et antirhumatismaux		
Méloxicam 15 mg	Méloxicam C _{max} ↓ 64 %, ASC ↓ 37 %	Utiliser avec précaution
Anthelminthiques ; Antiprotozoaires		
Halofantrine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de l'halofantrine.	Contre-indiqué
Artéméther/luméfantrine, Praziquantel	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Quinine 300 mg	Quinine C _{max} ↔, ASC ↑ 96 %	Utiliser avec précaution
Antihistaminiques à usage systémique		
Astémizole, Mizolastine, Terféndine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les	Contre-indiqué

	concentrations de ces médicaments.	
Ébastine 20 mg	Ébastine C_{max} ↑ 2,5 fois, ASC ↑ 6,2 fois Carébastine C_{max} ↔, ASC ↑ 3,1 fois	Non recommandé
Bilastine, Rupatadine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Agents antinéoplasiques		
Irinotécan	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de l'irinotécan et de son métabolite actif.	Contre-indiqué
Axitinib, Bosutinib, Cabazitaxel, Cabozantinib, Céritinib, Crizotinib, Dabrafénib, Dasatinib, Docétaxel, Évérolimus, Ibrutinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Régorafénib, Sunitinib, Temsirolimus, Trabectédine, Trastuzumab emtansine, Vinca-alcaloïdes (par ex. vinflunine, vinorelbine)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments, à l'exception du cabazitaxel et du régorafénib. Aucune variation statistiquement significative de l'exposition au cabazitaxel n'a été observée, mais une importante variabilité dans les résultats a été observée. Une diminution de l'ASC du régorafénib est attendue (par estimation de la fraction active)	Non recommandé
Cobimétinib 10 mg,	Cobimétinib C_{max} ↑ 3,2 fois, ASC ↑ 6,7 fois	Non recommandé
Olaparib 100 mg	Olaparib C_{max} ↑ 40 %, ASC ↑ 2,7 fois	Non recommandé
Alitrétinoïne (oral), Bortézomib, Brentuximab védotine, Erlotinib, Idélalisib, Imatinib, Nintédanib, Panobinostat, Ponatinib, Ruxolitinib, Sonidégib	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Busulfan 1 mg/kg toutes les 6 h	Busulfan C_{max} ↑, ASC ↑	Utiliser avec précaution
Géfitinib 250 mg	Géfitinib 250 mg C_{max} ↑, ASC ↑ 78 %	Utiliser avec précaution
Agents antithrombotiques		
Dabigatran, Ticagrélor	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Apixaban, Rivaroxaban, Vorapaxar	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Cilostazol, Coumarines (par exemple, warfarine)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Antiviraux à usage systémique		
Ombitasvir/Paritaprèvir/Ritonavir (avec ou sans dasabuvir)	L'itraconazole peut augmenter les concentrations de paritaprèvir.	Contre-indiqué

Elbasvir/Grazoprévir, Siméprévir, Ténofovir alafénamide fumarate (FTA), Ténofovir disoproxil fumarate (FTD)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Cobicistat, Elvitégravir (boosté par ritonavir), Glécaprévir/Pibrentasvir, Maraviroc, Ritonavir, Saquinavir	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Indinavir PO 800 mg 3x/j	Indinavir C _{max} ↔, ASC ↑	Utiliser avec précaution
Système cardiovasculaire (Agents agissant sur le système rénine-angiotensine ; antihypertenseurs ; agents bêta-bloquants ; inhibiteurs des canaux calciques ; traitement cardiaque ; diurétiques)		
Bépridil, Disopyramide, Dofétilide, Dronédarone, Éplérénone, Ivabradine, Lercanidipine, Nisoldipine, Ranolazine, Sildénafil (hypertension pulmonaire)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Aliskiren 150 mg,	Aliskiren C _{max} ↑ 5,8 fois, ASC ↑ 6,5 fois	Contre-indiqué
Quinidine 100 mg	Quinidine C _{max} ↑ 59 %, ASC ↑ 2,4 fois	Contre-indiqué
Féلودipine 5 mg	Féلودipine C _{max} ↑ 7,8 fois, ASC ↑ 6,3 fois	Non recommandé
Riociguat, Tadalafil (hypertension pulmonaire)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Bosentan, Diltiazem, Guanfacine, autres dihydropyridines (par ex. amlodipine, isradipine, nifédipine, nimodipine), Vérapamil	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du bosentan.	Utiliser avec précaution
Digoxine 0,5 mg	Digoxine C _{max} ↑ 34 %, ASC ↑ 68 %	Utiliser avec précaution
Nadolol 30 mg	Nadolol C _{max} ↑ 4,7 fois, ASC ↑ 2,2 fois	Utiliser avec précaution
Corticostéroïdes à usage systémique ; médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires		
Ciclésouide, Salmétérol	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du salmétérol et du métabolite actif du ciclésouide.	Non recommandé
Budésouide INH 1 mg SD,	Budésouide INH C _{max} ↑ 65 %, ASC ↑ 4,2 fois ; Budésouide (autres formulations) concentration ↑	Utiliser avec précaution
Dexaméthasone IV 5 mg Dexaméthasone VO 4,5 mg	Dexaméthasone IV : C _{max} ↔, ASC ↑ 3,3 fois Dexaméthasone VO : C _{max} ↑ 69 %, ASC ↑ 3,7 fois	Utiliser avec précaution
Fluticasone INH 1 mg 2x/j,	Fluticasone INH concentration ↑	Utiliser avec précaution

Méthylprednisolone 16 mg	Méthylprednisolone VO C _{max} ↑ 92 %, ASC ↑ 3,9 fois Méthylprednisolone IV ASC ↑ 2,6 fois	Utiliser avec précaution
Fluticasone nasal	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations du fluticasone administré par voie nasale.	Utiliser avec précaution
Médicaments utilisés dans le traitement du diabète		
Répaglinide 0,25 mg	Répaglinide C _{max} ↑ 47 %, ASC ↑ 41 %	Utiliser avec précaution
Saxagliptine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de la saxagliptine.	Utiliser avec précaution
Médicaments gastrointestinaux, y compris antidiarrhéiques, anti-inflammatoires intestinaux/agents anti-infectieux ; antiémétiques et anti-nauséeux ; médicaments pour le traitement de la constipation ; médicaments pour le traitement des troubles gastro-intestinaux fonctionnels		
Cisapride, Naloxéol	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Dompéridone 20 mg	Dompéridone C _{max} ↑ 2,7 fois, ASC ↑ 3,2 fois	Contre-indiqué
Aprépitant, Lopéramide, Nétupitant	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'aprépitant.	Utiliser avec précaution
Immunosuppresseurs		
Sirolimus (rapamycine)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de sirolimus.	Non recommandé
Ciclosporine, Tacrolimus	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ciclosporine.	Utiliser avec précaution
Tacrolimus IV 0,03 mg/kg 1x/j	Tacrolimus IV concentration ↑	Utiliser avec précaution
Agents modifiant les lipides		
Lomitapide	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de lomitapide.	Contre-indiqué
Lovastatine 40 mg	Lovastatine C _{max} ↑ 14,5->20 fois, ASC ↑ > 14,8 - > 20 fois Lovastatine acide C _{max} ↑ 11,5-13 fois, ASC ↑ 15,4-20 fois	Contre-indiqué
Simvastatine 40 mg	Simvastatine acide C _{max} ↑ 17 fois, ASC ↑ 19 fois	Contre-indiqué
Atorvastatine	Atorvastatine acide : C _{max} ↔ à ↑2,5 fois, ASC ↑ 40 % à 3 fois	Non recommandé
Psychoanaleptiques ; Psycholeptiques (par exemple, antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques)		

Lurasidone, Pimozide, Quétiapine, Sertindole	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Midazolam (oral) 7,5 mg	Midazolam (oral) C_{max} ↑ 2,5 à 3,4 fois, ASC ↑ 6,6 à 10,8 fois	Contre-indiqué
Triazolam 0,25 mg	Triazolam C_{max} ↑, ASC ↑	Contre-indiqué
Alprazolam 0,8 mg	Alprazolam C_{max} ↔, ASC ↑ 2,8 fois	Utiliser avec précaution
Aripiprazole 3 mg	Aripiprazole C_{max} ↑ 19 %, ASC ↑ 48%	Utiliser avec précaution
Brotizolam 0,5 mg	Brotizolam C_{max} ↔, ASC ↑ 2,6 fois	Utiliser avec précaution
Buspirone 10 mg	Buspirone C_{max} ↑ 13,4 fois, ASC ↑ 19,2 fois	Utiliser avec précaution
Midazolam (IV) 7,5 mg	Midazolam (IV) 7,5 mg : concentration ↑ ; Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de midazolam après une administration au niveau de la muqueuse buccale.	Utiliser avec précaution
Rispéridone 2-8 mg/jour	Rispéridone et métabolite actif concentration ↑	Utiliser avec précaution
Zopiclone 7,5 mg	Zopiclone C_{max} ↑ 30 %, ASC ↑ 70 %	Utiliser avec précaution
Cariprazine, Galantamine, Halopéridol, Réboxétine, Venlafaxine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Système respiratoire : autres médicaments du système respiratoire		
Lumacaftor/Ivacaftor VO 200/250 mg 2x/j	Ivacaftor C_{max} ↑ 3,6 fois, ASC ↑ 4,3 fois Lumacaftor C_{max} ↔, ASC ↔	Non recommandé
Ivacaftor	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'ivacaftor.	Utiliser avec précaution
Hormones sexuelles et modulateurs du système génital ; autres médicaments gynécologiques		
Cabergoline, Diénogest, Ulipristal	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Urologiques		
Avanafil, Dapoxétine, Darifénacine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Contre-indiqué
Fésotérodine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations des métabolites actifs, 5-hydroxyméthyl toltérodine.	Insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère : contre-indiqué. Insuffisance rénale ou hépatique légère : l'utilisation concomitante doit être évitée. Fonction rénale ou hépatique normale : utiliser avec précaution, avec une dose maximale de fésotérodine de 4 mg.

Solifénacine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de solifénacine.	Insuffisance rénale sévère : contre-indiqué. Insuffisance hépatique modérée à sévère : contre-indiqué. Utiliser avec précaution chez tous les autres patients avec une dose maximale de solifénacine de 5 mg.
Vardénafil	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de vardénafil.	Contre-indiqué chez les patients de plus de 75 ans ; autrement, non recommandé.
Alfuzosine, Silodosine, Tadalafil (troubles de l'érection et hyperplasie bénigne de la prostate), Tamsulosine, Toltérodine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Non recommandé
Dutastéride, Imidafénacine, Sildénafil (troubles de l'érection)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de ces médicaments.	Utiliser avec précaution
Oxybutynine 5 mg	Oxybutynine C _{max} ↑ 2 fois, ASC ↑ 2 fois N-déséthoxybutynine C _{max} ↔, ASC ↔ Après une administration transdermique : Bien que cela n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'oxybutynine après une administration transdermique.	Utiliser avec précaution
Médicaments divers et autres substances		
Colchicine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de colchicine	Contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Non recommandé chez les autres patients.
Élignostat	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations d'élignostat.	Contre-indiqué chez les métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6. Contre-indiqué chez les métaboliseurs intermédiaires (MI) du CYP2D6 ou les métaboliseurs rapides (MR) prenant un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6. Utiliser avec précaution chez les MI et MR du CYP2D6. Chez les MR du CYP2D6 atteints d'une insuffisance

		hépatique légère, une dose d'éliglustat de 84 mg/jour doit être envisagée.
Cinacalcet	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études directes, l'itraconazole est susceptible d'augmenter les concentrations de cinacalcet.	Utiliser avec précaution

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 SPORANOX, sans qu'aucun lien de cause à effet avec la prise de SPORANOX n'ait été établi. Ces cas incluaient notamment des malformations du squelette et des altérations chromosomiques.

Les données cliniques sur l'utilisation de SPORANOX pendant la grossesse sont globalement limitées. Par conséquent, SPORANOX solution buvable 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 SPORANOX, solution buvable doivent utiliser un moyen de contraception efficace. Une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'au début des règles suivant l'arrêt du traitement par SPORANOX.

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 au cours du traitement par SPORANOX solution buvable dans les essais cliniques et/ou à partir des notifications spontanées ont été sensation de vertige, céphalées, dysgueusie, dyspnée, toux, troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale, dyspepsie), rash et pyrexie. Les effets indésirables les plus sévères ont été les réactions allergiques sévères, l'insuffisance cardiaque/l'insuffisance cardiaque congestive/cœdème pulmonaire, les pancréatites, l'hépatotoxicité sévère (incluant quelques cas

d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale) et réactions cutanées sévères. Se référer à la sous-rubrique « *Liste tabulée des effets indésirables* » pour les fréquences et pour les autres effets indésirables observés. Se référer à la rubrique 4.4 pour des informations complémentaires sur les autres effets sévères.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans le tableau suivant ont été observés lors des études cliniques réalisées avec SPORANOX solution buvable chez 889 patients dans le traitement des candidoses œsophagiennes et oropharyngées, 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 par Système organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) 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 $< 1/100$)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, Neutropénie, Thrombopénie	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité*	Maladie sérique, Œdème de Quincke, Réaction anaphylactiques et anaphylactoïdes
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypokaliémie	Hypertriglycéridémie,
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse, Céphalées, Dysgueusie	Neuropathie périphérique*, Paresthésie, Hypoesthésie	Tremblements, Vertiges**
Affections oculaires		Troubles visuels (incluant diplopie et vision floue)	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphène	Perte auditive passagère ou permanente*
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque	Insuffisance cardiaque congestive*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, Toux		Œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, Diarrhées, Vomissements, Nausées, Dyspepsie	Constipation	Pancréatite, Flatulence**
Affections hépatobiliaires		Augmentation des enzymes hépatiques (notamment ALAT, ASAT), Insuffisance hépatique*, Hépatite*, Hyperbilirubinémie	Hépatotoxicité sévère (incluant quelques cas d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale)*
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, Alopecie, Photosensibilité,
Affections musculo-squelettiques 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	Pyrexie	Œdème	
Investigations			Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine

* Voir rubrique 4.4

** Effet(s) indésirables associés à l'itraconazole dans les essais cliniques avec SPORANOX gélule

Population pédiatrique

Le profil de sécurité d'emploi de SPORANOX solution buvable a été évalué chez 250 patients pédiatriques âgés de 6 mois à 14 ans ayant participé à cinq essais cliniques en ouvert.

Sur la base des données de sécurité poolées issues de ces essais cliniques, les effets indésirables très fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques ayant reçu au moins une dose de SPORANOX solution buvable en prophylaxie des infections fongiques ou pour le traitement d'un muguet buccal ou d'infections fongiques systémiques ont été vomissement (36,0%), pyrexie (30,8%), diarrhée (28,4%), inflammation des muqueuses (23,2%), rash (22,8%), douleur abdominale (17,2%), nausée (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 patients 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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.

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*).

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

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:

Candida albicans: S \leq 0.06 mg/L, R $>$ 0.06 mg/L

Candida parapsilosis: S \leq 0.12 mg/L, R $>$ 0.12 mg/L

Candida tropicalis: S \leq 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 2,5 heures après administration de la solution buvable.

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 des valeurs C_{max} et ASC 4 à 7 fois plus élevées que celles observées après administration unique. A l'état d'équilibre, une valeur C_{max} d'environ 2 μ g/mL est atteinte après administration orale de 200 mg par jour.

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 jours à 14 jours, suivant la dose et de 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 de la solution buvable. Le pic plasmatique de l'itraconazole est atteint environ 2,5 heures après administration à jeun de la solution buvable.

La biodisponibilité absolue observée de l'itraconazole administré en présence de nourriture est d'environ 55% et augmente de 30% quand la solution buvable est administrée à jeun.

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

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.

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 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 principalement éliminé 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

Deux études de pharmacocinétiques ont été conduites chez des enfants neutropéniques âgés de 6 mois à 14 ans. Lors de ces études, l'itraconazole en solution buvable a été administré à la dose de 5 mg/kg une ou deux fois par jour. L'exposition à l'itraconazole a été quelque peu plus élevée chez les enfants plus âgés (6 à 14 ans) comparés aux enfants plus jeunes. Chez tous les enfants, les concentrations plasmatiques efficaces d'itraconazole ont été atteintes entre 3 et 5 jours après l'instauration du traitement et ont été maintenues pendant toute la durée du traitement.

Hydroxypropyl- β -Cyclodextrine

La biodisponibilité orale de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine utilisée en tant qu'agent solubilisant est en moyenne plus faible que 0,5% et est similaire à celle de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine seule. Cette faible biodisponibilité orale de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine n'est pas modifiée par la présence de nourriture et est similaire après administration unique et administrations répétées.

5.3. Données de sécurité préclinique

Hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD)

Chez la souris, le rat et le chien, les études de toxicité aiguë et de toxicité par administration répétée montrent une importante marge de sécurité de l'HP- β -CD administrée par voies orale et intraveineuse. La majorité des effets observés sont de caractère adaptatif (modifications histologiques du tractus urinaire, ramollissement des fécès dû à une rétention osmotique aqueuse au niveau du gros intestin, activation du système phagocytaire mononucléaire) et montrent une réversibilité satisfaisante.

De légères modifications hépatiques ont été observées à des doses correspondant à 30 fois la dose d'HP- β -CD proposée en clinique. L'HP- β -CD n'a pas d'effets sur la fertilité, ni d'effets embryotoxiques ou tératogènes directs et est dépourvue d'effets mutagènes.

Dans l'étude de carcinogénèse chez le rat, une augmentation de l'incidence des néoplasmes du gros intestin (à 5000 mg/kg/jour) et du pancréas exocrine (à 500 mg/kg/jour) a été observée.

Chez le rat, le développement de tumeurs du pancréas est dû à l'effet mitogène de la cholécystokine.

Ce phénomène n'a pas été observé dans l'étude de cancérogénèse réalisée chez la souris, ni dans l'étude de toxicité à 12 mois chez le chien ou dans l'étude de 2 ans chez le singe cynomolgus femelle. La cholécystokine ne semble pas avoir d'effet mitogène chez l'homme.

Lorsque l'on tient compte des surfaces corporelles, l'exposition à l'HP- β -CD chez l'homme à la posologie initiale recommandée en clinique pour ce médicament correspond à environ 1,7 fois l'exposition observée à la dose la plus basse dans l'étude réalisée chez le rat.

Bien qu'hypothétique, la survenue d'une telle pathologie chez l'homme ne peut être totalement éliminée.

En conséquence, une surveillance de l'amylasémie chez les sujets traités à long terme (pendant plusieurs mois) paraît nécessaire.

Itraconazole

L'itraconazole a été étudié dans une batterie standard de tests de sécurité non clinique.

Différentes études de toxicité aiguë avec l'itraconazole (doses allant de 20 à 320 mg/kg), conduites par voie orale chez la souris, le rat, le cobaye et le chien, ont mis en évidence des marges de sécurité importantes (allant de 3 à 16 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m²).

L'itraconazole n'est pas un cancérogène primaire chez le rat ou la souris jusqu'à 20 et 80 mg/kg, respectivement.

Les études de toxicité sub-chronique, conduites par voie orale chez le rat et le chien, à des doses d'itraconazole allant de 2,5 à 160 mg/kg/jour, ont révélé plusieurs organes /tissus cibles dont notamment le cortex surrénal, les ovaires, le foie et le système phagocytaire mononucléé. Des anomalies du métabolisme lipidique ont également été notées, se traduisant par des cellules xanthomateuses dans divers organes.

Aux doses de 40 et 80 mg/kg/jour chez le rat (1 et 2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m²), les analyses histologiques du cortex surrénal ont montré un gonflement réversible avec une hypertrophie cellulaire de la zone réticulée et fasciculée, parfois associée à un amincissement de la zone glomérulée. Au niveau hépatique, des altérations réversibles de type vacuolisation des hépatocytes, ont été observées aux doses de 40 et 160 mg/kg/jour. Les modifications histologiques observées au niveau du système phagocytaire mononucléé consistent en la présence de macrophages présentant un contenu protéique accru dans divers tissus parenchymateux (poumons, foie, tissus lymphoïdes).

Dans une étude de toxicité par administration répétée conduite chez le chien juvénile, une baisse de la densité minérale osseuse globale a été observée après administration chronique de doses de 30 mg/kg/jour (6 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m²) d'itraconazole.

De même, dans plusieurs études de toxicité chronique conduites chez le rat, à des doses d'itraconazole allant de 10 à 80 mg/kg, des anomalies osseuses ont été observées, se caractérisant par une diminution de l'activité des plaques osseuses, un amincissement du tissu osseux compact des os longs et une augmentation de la fragilité osseuse.

Cancérogénicité et mutagénicité

L'itraconazole ne s'est pas révélé génotoxique dans différents essais *in vitro* et *in vivo*.

Une étude de 23 mois conduite chez la souris n'a pas révélé de potentiel cancérogène de l'itraconazole jusqu'à la dose de 80 mg/kg/jour. Une autre étude de 24 mois conduite chez le rat n'a pas révélé de potentiel cancérogène de l'itraconazole jusqu'à la dose de 20 mg/kg/jour ; cependant à la dose la plus forte testée (80 mg/kg/jour), une augmentation de l'incidence de sarcome des tissus mous a été observée chez les rats mâles, pouvant possiblement être attribuée à des réactions inflammatoires, secondaires à une accumulation de cholestérol dans le tissu conjonctif.

Toxicologie de la reproduction

Chez le rat, l'itraconazole entraîne à des doses allant de 40 à 160 mg/kg/jour (0,5 à 4 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m²), une augmentation dose-dépendante de la toxicité maternelle, de l'embryotoxicité et de la tératogénicité. Chez la souris, les mêmes observations sont faites pour des doses de 80 mg/kg/jour (2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m²).

Chez le rat, des anomalies majeures du squelette ont été observées dans la descendance ; et chez la souris, des encéphalocèles et des macroglossies.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez le lapin jusqu'à une dose de 80 mg/kg (4 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en mg/m²).

Fertilité

Les données animales disponibles chez le rat n'ont pas mis en évidence d'effet délétère de l'itraconazole sur la fertilité mâle ou femelle (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine, sorbitol à 70 pour cent non cristallisable, propylène glycol, acide chlorhydrique, arôme cerise 1 (contenant du propylène glycol et de l'éthanol), arôme cerise 2

(contenant du propylène glycol), arôme caramel, saccharine sodique, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture du flacon, ce médicament doit être conservé maximum un mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

150 mL en flacon (verre brun) avec fermeture de sécurité enfant (polypropylène) et joint (PE) avec gobelet doseur gradué (polypropylène).

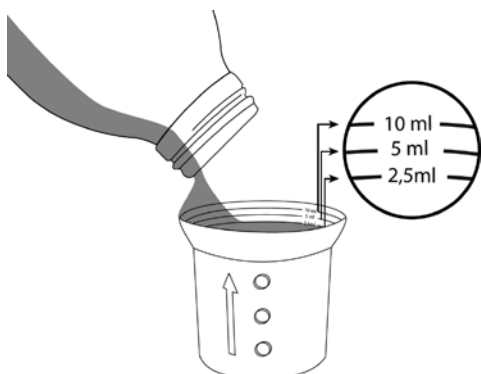
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

SPORANOX solution buvable est fourni en flacon pourvu d'un bouchon avec fermeture de sécurité enfant. Pour l'ouvrir : appuyer sur le bouchon de plastique tout en le dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.



Un gobelet-doseur gradué est fourni avec SPORANOX solution buvable. Utiliser ce gobelet-doseur dans le sens où il est posé sur le flacon. S'assurer que le côté avec les graduations (le côté avec le plus petit contenant) soit en haut. Si la flèche sur le côté pointe vers le haut, le gobelet-doseur est dans le bon sens.

Verser la solution buvable jusqu'à la graduation correspondant à la quantité à administrer prescrite.



Après chaque usage, laver le gobelet-doseur soigneusement à l'eau tiède.

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

JANSSEN-CILAG
1, RUE CAMILLE DESMOULINS
TSA 91003

92787 ISSY LES MOULINEAUX CEDEX 9

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

34009 345 020 6 4 : 150 mL en flacon (verre brun) avec gobelet-doseur gradué (polypropylène).

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

26 février 1992

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07 mai 2021.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

PRIX ET REMBOURSEMENT

INDICATION :

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

CODE CIP	FORME PHARMACEUTIQUE ET DOSAGE	LISTE D'INSCRIPTION	TAUX DE REMBOURSEMENT	PFHT	PPTTC	CTJ
3400934502064	1 FLACON DE 150 ML AVEC MESURETTE GRAD	Sec.soc ./Coll.	65 %	70.92 €	81,82 €	10.91€

Janssen

Information médicale, Pharmacovigilance, Réclamations qualité,
 Informations logistiques et commerciales, Approvisionnements d'urgence

0 800 25 50 75 Service & appel gratuits

Depuis les DROM-COM et l'étranger : +33 (0) 1 55 00 40 03
 Accessible 24h/24 et 7j/7 pour les appels urgents

E-mail : medisource@its.jnj.com

Janssen Cilag traite vos données personnelles conformément au Règlement Général à la Protection des Données (RGPD) n°2016/679 et à la loi Informatique et Libertés modifiée à des fins de suivi de notre relation professionnelle et à la satisfaction de ses obligations légales. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données pour motif légitime ainsi que du droit à la portabilité de vos données. Vous disposez également d'un droit à la limitation du traitement des données vous concernant et du droit de retirer votre consentement. Pour l'exercer, vous pouvez vous adresser au service Information et Documentation Médicales de Janssen Cilag, 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9.

JANSSEN-CILAG, Société par Actions Simplifiée au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

JANSSEN-CILAG s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la Qualité de sa Visite Médicale et met à votre disposition un numéro d'appel pour recueillir vos remarques/suggestions : Service client Janssen® / N° vert 0 800 25 50 75.

Ces remarques/suggestions seront recueillies dans un fichier déclaré à la CNIL ; en application des dispositions de la loi "Informatique et Libertés" modifiée, vous disposez

d'un droit d'accès, de rectification et de suppression auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire pour les données à caractère personnel vous concernant.