



V-fend®  
Voriconazole  
UE

Marchés Afrique/Moyen Orient utilisant le même DPL : Tunisie

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 50 mg comprimés pelliculés.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de voriconazole.

Excipient : Lactose monohydraté 63,42 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés blancs, ronds, et portant l'inscription «Pfizer » gravée sur une face et « VOR50 » sur l'autre.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Liste I.

Voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre et il est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus dans les cas suivants :

Traitement des aspergilloses invasives.

Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.

Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole.

Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.

VFEND devrait principalement être administré aux patients atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par voriconazole (voir rubrique 4.4).

VFEND est aussi disponible en comprimés pelliculés dosés à 200 mg, en poudre pour solution pour perfusion dosée à 200 mg, en poudre et solvant pour solution pour perfusion dosée à 200 mg et en poudre pour suspension buvable dosée à 40 mg/ml.

#### *Utilisation chez l'adulte*

Le traitement doit être débuté avec la dose d'attaque spécifiée, différente pour la forme intraveineuse de la forme orale, afin d'obtenir le premier jour des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre. Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée du médicament (96 % ; voir rubrique 5.2), le relais par la forme orale peut se faire quand le tableau clinique le permettra.

Des informations détaillées sur les recommandations posologiques figurent dans le tableau suivant :

	Voie intraveineuse	Voie orale	
		Patients $\geq$ 40 kg	Patients < 40 kg
<b>Dose de charge (pendant les premières 24 heures)</b>	6 mg/kg toutes les 12 heures	400 mg toutes les 12 heures	200 mg toutes les 12 heures
<b>Dose d'entretien (après les premières 24 heures)</b>	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour	100 mg deux fois par jour

\*S'applique également aux patients âgés de 15 ans et plus.

#### Adaptation de la dose

Si la réponse du patient n'est pas suffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l'administration orale. Chez les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour.

Si le patient ne tolère pas le traitement à la plus forte dose, celle-ci doit être réduites par paliers de 50 mg pour revenir à la dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour (ou 100 mg deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg).

La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée de 200 à 400 mg per os deux fois par jour (ou de 100 à 200 mg per os deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) ; voir rubriques 4.4 et 4.5.

L'administration simultanée de rifabutine et de voriconazole doit si possible être évitée. Toutefois, si cette combinaison est strictement nécessaire, la dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée de 200 à 350 mg per os deux fois par jour (ou de 100 à 200 mg per os deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) ; voir rubriques 4.4 et 4.5.

L'efavirenz peut être administré simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg toutes les 12 h et si la dose d'efavirenz est diminuée de 50 % soit à 300 mg une fois

par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'efavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

*Utilisation chez l'enfant (âgé de 2 à moins de 12 ans) et chez le jeune adolescent de faible poids (12 à 14 ans et < 50 kg)*

Le voriconazole doit être dosé de la même manière chez l'enfant et le jeune adolescent car le métabolisme du voriconazole chez le jeune adolescent est plus similaire à celui de l'enfant qu'à celui de l'adulte.

La posologie recommandée est la suivante :

	<b>Voie intraveineuse*</b>	<b>Voie orale</b>
<b>Dose de charge (premières 24 heures)</b>	9 mg/kg toutes les 12 heures	Non recommandé
<b>Dose d'entretien (après les premières 24 heures)</b>	8 mg/kg deux fois par jour	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximum de 350 mg deux fois par jour)

Remarque : selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans et chez 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à moins de 17 ans

Il est recommandé de débiter le traitement avec la forme intraveineuse et d'envisager le passage à la forme orale uniquement après obtention d'une amélioration clinique significative. L'exposition au voriconazole est environ 2 fois plus élevée avec une dose de 8 mg/kg par voie intraveineuse qu'avec une dose de 9 mg/kg par voie orale.

Les recommandations posologiques orales chez l'enfant sont basées sur des études dans lesquelles VFEND, poudre pour suspension buvable, a été administré. La bioéquivalence entre la poudre pour suspension buvable et les comprimés n'a pas été étudiée dans une population pédiatrique. Compte tenu de la présomption d'un temps de transit gastro-intestinal limité chez les enfants, l'absorption des comprimés peut être différente chez les enfants par rapport aux adultes. Il est par conséquent recommandé d'utiliser la forme suspension buvable chez les enfants de 2 à moins de 12 ans.

L'utilisation chez les enfants de 2 à moins de 12 ans atteints d'insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée (voir les rubriques 4.8 et 5.2).

*Tous les autres adolescents (âgés de 12 à 14 ans et pesant 50 kg et plus ; âgés de 15 à 17 ans, quel que soit leur poids)*

La posologie doit être la même que chez les adultes.

#### Adaptation de la dose

Si la réponse du patient n'est pas suffisante, la dose peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale initiale était de 350 mg). Si le patient ne tolère pas le traitement, réduire la dose par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale initiale était de 350 mg).

#### Durée du traitement

La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction des résultats cliniques et mycologiques observés chez le patient (voir rubrique 4.4).

En cas de traitement d'une durée supérieure à 6 mois, le rapport bénéfice-risque doit être évalué avec

attention (voir rubriques 4.4 et 5.1).

*Utilisation chez les personnes âgées*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

*Utilisation chez les insuffisants rénaux*

La pharmacocinétique du voriconazole administré par la voie orale n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'administration orale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubrique 5.2).

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. Une hémodialyse de 4 heures n'élimine pas une quantité suffisante de voriconazole pour justifier une adaptation posologique.

*Utilisation chez les insuffisants hépatiques*

Chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) traités par voriconazole, il est recommandé d'utiliser les doses de charge recommandées mais de diminuer de moitié la dose d'entretien (voir rubrique 5.2).

VFEND n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique chronique sévère (Child-Pugh C).

Les données sur la sécurité de VFEND, chez les patients dont les résultats des tests de la fonction hépatique sont anormaux (aspartate transaminase [ASAT], alanine transaminase [ALAT], phosphatase alcaline [PAL] ou bilirubine totale > 5 fois la limite supérieure de la normale), sont limitées.

VFEND a été associé à des élévations des résultats des tests de la fonction hépatique et à des signes cliniques de lésions hépatiques, comme l'ictère et doit être utilisé chez les patients insuffisants hépatiques sévères seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus. Les insuffisants hépatiques doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité du médicament (voir aussi rubrique 4.8).

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de VFEND chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés de VFEND doivent être pris au moins une heure avant ou une heure après un repas.

**4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'administration concomitante de VFEND et des substrats du CYP3A4, terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide ou quinidine, est contre-indiquée car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de VFEND et de rifampicine, de carbamazépine ou de phénobarbital est contre-indiquée, car ces médicaments sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de voriconazole (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de doses standard de voriconazole et d'efavirenz à des doses de 400 mg ou plus une fois par jour est contre-indiquée, car l'efavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à ces doses. Le voriconazole augmente également significativement les concentrations plasmatiques d'efavirenz (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles d'efavirenz, voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de VFEND et de ritonavir à dose élevée (400 mg et plus deux fois par jour) est contre-indiquée car le ritonavir diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à cette dose (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles de ritonavir voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de VFEND et d'alkaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), substrats du CYP3A4, est contre-indiquée car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner de l'ergotisme (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est contre-indiquée, car le voriconazole est susceptible d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de sirolimus (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de voriconazole et de millepertuis est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

##### Hypersensibilité

Il convient d'être prudent en cas d'administration de VFEND chez des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à d'autres azolés (voir aussi rubrique 4.8).

##### Système cardiovasculaire

Le voriconazole, a été associé à un allongement de l'intervalle QT. De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par voriconazole présentant des facteurs de risque ayant pu y contribuer tels que des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, de cardiomyopathie, d'hypokaliémie et la prise de traitements concomitants. Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions potentiellement pro-arythmogènes, telles que

- allongement du QTc congénital ou acquis
- cardiomyopathie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque
- bradycardie sinusale
- présence d'arythmie symptomatique
- traitement associé connu pour allonger l'intervalle QTc. Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par voriconazole (voir rubrique 4.2). Une étude a évalué chez des volontaires sains l'effet sur l'intervalle QTc de doses uniques de voriconazole allant jusqu'à 4 fois la dose journalière usuelle. Aucun sujet n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec, valeur pouvant être cliniquement significative (voir rubrique 5.1).

#### Toxicité hépatique

Au cours des essais cliniques, des cas peu fréquents de réactions hépatiques sévères sont survenus lors du traitement par voriconazole (comprenant hépatite clinique, cholestase et insuffisance hépatique fulminante, incluant des décès). Les cas de réactions hépatiques ont été observés principalement chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes graves (principalement hémopathies malignes). Des réactions hépatiques transitoires, comme des hépatites et des ictères sont survenues chez des patients ne présentant pas d'autre facteur de risque identifiable. Les troubles hépatiques ont généralement été réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

#### Surveillance de la fonction hépatique

Les patients recevant le VFEND doivent être étroitement surveillés à la recherche d'une éventuelle toxicité hépatique. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation en laboratoire de la fonction hépatique (en particulier dosage des ASAT et des ALAT) au début du traitement par VFEND et au moins une fois par semaine pendant le premier mois de traitement. La durée du traitement doit être le plus court possible, mais si après mise en balance des bénéfices et des risques, le traitement est poursuivi (voir rubrique 4.2), la surveillance peut être mensuelle si les résultats des tests de la fonction hépatique ne changent pas.

En cas d'élévation marquée des tests de la fonction hépatique, le traitement par VFEND doit être interrompu, sauf si après mise en balance des bénéfices et des risques, le médecin juge utile de continuer le traitement.

La surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée chez les enfants et les adultes.

#### Evénements indésirables visuels

Des cas d'événements indésirables visuels prolongés ont été rapportés, incluant une vision trouble, une névrite optique et un œdème papillaire (voir rubrique 4.8).

#### Evénements indésirables rénaux

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients gravement atteints traités par VFEND. Les patients sous voriconazole peuvent être traités simultanément par des médicaments néphrotoxiques et présenter des affections concomitantes pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.8).

#### Surveillance de la fonction rénale

Les patients doivent être surveillés afin de détecter toute anomalie de la fonction rénale. Cette surveillance doit comprendre une évaluation en laboratoire, en particulier de la créatinine sérique.

#### Surveillance de la fonction pancréatique

Les patients, particulièrement les enfants, qui présentent des facteurs de risque de pancréatite aiguë (par exemple chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH], doivent être surveillés étroitement au cours du traitement par VFEND. La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique est à envisager dans cette situation clinique.

#### Effets indésirables cutanés

A de rares occasions, des patients ont développé des réactions cutanées exfoliatives, tel que le syndrome de Stevens-Johnson, lors d'un traitement par VFEND. En cas d'éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et si les lésions progressent, le traitement par VFEND doit être interrompu.

En outre, VFEND a été associé à des cas de phototoxicité et de pseudo-porphyrine. Il est recommandé à tous patients, y compris les enfants, de ne pas s'exposer au soleil de façon intense ou prolongée pendant le traitement par VFEND, et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires ayant un facteur de protection antisolaire (FPS) élevé.

#### Utilisation de longue durée

Les effets indésirables sévères suivants ayant été rapportés lors de traitements de longue durée par VFEND, les médecins doivent par conséquent envisager la nécessité de limiter l'exposition au VFEND (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Des cas de carcinomes épidermoïdes de la peau ont été rapportés chez des patients, dont certains avaient signalé des réactions de phototoxicité. Si de telles réactions surviennent, il faudra prendre conseil auprès de plusieurs spécialistes et le patient doit être adressé à un dermatologue. L'arrêt de VFEND doit être envisagé. Un examen dermatologique doit être pratiqué systématiquement et régulièrement lorsque Vfend est poursuivi malgré la survenue de lésions de phototoxicité, afin de permettre la détection et la prise en charge précoce de lésions précancéreuses. VFEND doit être arrêté si des lésions cutanées précancéreuses ou un carcinome épidermoïde sont décelés.

Des cas de périostite non infectieuse, avec élévation des taux de fluor et de phosphatases alcalines ont été rapportés chez des patients transplantés. Si un patient développe une douleur osseuse et si les examens radiologiques sont compatibles avec une périostite, l'arrêt de VFEND doit être envisagé, après avoir pris conseil auprès de plusieurs spécialistes.

#### Utilisation en pédiatrie

La sécurité d'emploi et l'efficacité ne sont pas établies chez les enfants de moins de deux ans (voir rubriques 4.8 et 5.1). Le voriconazole est indiqué chez les enfants à partir de deux ans. La fonction hépatique doit être surveillée chez les enfants et les adultes. La biodisponibilité orale peut être limitée chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

#### Phénytoïne (substrat de l'isoenzyme CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450)

Une surveillance étroite des concentrations de phénytoïne est recommandée en cas d'administration concomitante de la phénytoïne et du voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

#### Efavirenz (inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4)

Lors de l'administration concomitante de voriconazole et d'efavirenz, la dose de voriconazole doit être augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et celle d'efavirenz doit être diminuée à 300 mg toutes les 24 heures (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

#### Rifabutine (inducteur du CYP450)

Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (uvéite par ex.) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.5).

#### Ritonavir (inducteur puissant du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4)

L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose faible (100 mg deux fois par jour) doit être évitée sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque au patient justifie l'utilisation du



voriconazole (voir rubriques 4.3 et 4.5).

#### Évérolimus (substrat du CYP3A4, substrat de la Pgp)

L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée, le voriconazole étant susceptible d'augmenter significativement les concentrations d'évérolimus. Les données sont à l'heure actuelle insuffisantes pour permettre de recommander une administration concomitante (voir rubrique 4.5).

#### Méthadone (substrat du CYP3A4)

Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à la méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée en cas d'administration concomitante avec le voriconazole, en raison de l'augmentation des taux de méthadone après co-administration avec le voriconazole. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

#### Opiacés d'action rapide (substrat du CYP3A4)

Une réduction de la dose d'alfentanil, de fentanyl et des autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. sufentanil) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole (voir rubrique 4.5). Puisque l'administration concomitante de l'alfentanil avec le voriconazole prolonge la demi-vie de l'alfentanil de 4 fois et que d'après la publication d'une étude indépendante, l'administration concomitante de voriconazole et de fentanyl a entraîné une augmentation de l'ASC  $0-\infty$  moyenne du fentanyl, une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés (incluant une plus longue période de surveillance respiratoire) peut être nécessaire.

#### Fluconazole (inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4)

La co-administration de voriconazole oral et de fluconazole oral a conduit à une augmentation significative de la  $C_{max}$  et de l'ASC<sub>τ</sub> du voriconazole chez des sujets sains. La dose et/ou la fréquence d'administration réduites du voriconazole et du fluconazole qui élimineraient cet effet n'ont pas été établies. La surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé juste après le fluconazole (voir rubrique 4.5).

Les comprimés de VFEND contiennent du lactose et ne doivent pas être administrés aux patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450. Les inhibiteurs ou inducteurs de ces isoenzymes peuvent respectivement accroître ou réduire les concentrations plasmatiques du voriconazole, et ce dernier peut accroître les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du cytochrome P450.

Sauf spécification contraire, des études d'interactions médicamenteuses ont été menées chez des sujets sains adultes de sexe masculin après administrations multiples orales de 200 mg de voriconazole deux fois par jour (2x/j) jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. Ces résultats sont applicables aux autres populations et aux autres voies d'administration.

Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients ayant un traitement associé connu

pour allonger l'intervalle QT. L'administration concomitante est contre-indiquée lorsqu'il existe aussi un risque que le voriconazole augmente les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par les isoenzymes du CYP3A4 (certains antihistaminiques, quinidine, cisapride, pimozone) (voir ci-dessous et la rubrique 4.3).

#### Tableau des interactions

Les interactions entre le voriconazole et d'autres médicaments sont présentées dans le tableau ci-dessous (une fois par jour est indiqué par « 1x/j », deux fois par jour par « 2x/j », trois fois par jour par « 3x/j » et indéterminé par « IND »). Le sens de la flèche pour chaque paramètre pharmacocinétique est basé sur l'intervalle de confiance à 90 % du ratio de la moyenne géométrique situé entre (↔), au-dessous (↓) ou au-dessus (↑) de l'intervalle 80-125 %. L'astérisque (\*) indique une interaction réciproque. L'ASC<sub>τ</sub>, l'ASC<sub>t</sub> et l'ASC<sub>0-∞</sub> représentent l'aire sous la courbe sur un intervalle d'administration, de l'instant zéro à l'instant où des mesures sont décelables et de l'instant zéro à l'infini, respectivement.

Les interactions de ce tableau sont présentées dans l'ordre suivant : contre-indications, celles nécessitant une adaptation posologique et une étroite surveillance clinique et/ou biologique et celles n'ayant aucune interaction pharmacocinétique significative mais qui peuvent avoir un intérêt clinique dans ce domaine thérapeutique.

<b>Médicament</b> <i>[Mode d'interaction]</i>	<b>Interaction</b> <b>Modifications de la moyenne géométrique (%)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
Astémizole, cisapride, pimozone, quinidine et terféndine <i>[substrats du CYP3A4]</i>	Bien qu'elle n'ait pas été étudiée, l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes	<b>Contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3)
Carbamazépine et barbituriques d'action prolongée (par ex. phénobarbital, méphobarbital) <i>[puissants inducteurs du CYP450]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, la carbamazépine et le phénobarbital sont susceptibles de réduire significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole.	<b>Contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3)

<b>Médicament [Mode d'interaction]</b>	<b>Interaction Modifications de la moyenne géométrique (%)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
<p>Efavirenz (inhibiteur on nucléosidique de la transcriptase inverse) [inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]</p> <p>Efavirenz 400 mg 1x/j, co-administré avec voriconazole 200 mg 2x/j*</p> <p>Efavirenz 300 mg 1x/j, co-administré avec voriconazole 400 mg 2x/j*</p>	<p><math>C_{max}</math> Efavirenz ↑ 38 %  <math>ASC_{\tau}</math> Efavirenz ↑ 44 %  <math>C_{max}</math> Voriconazole ↓ 61 %  <math>ASC_{\tau}</math> Voriconazole ↓ 77 %</p> <p>Comparé à efavirenz 600 mg 1x/j,  <math>C_{max}</math> Efavirenz ↔  <math>ASC_{\tau}</math> Efavirenz ↑ 17 %</p> <p>Comparé à voriconazole 200 mg 2x/j,  <math>C_{max}</math> Voriconazole ↑ 23 %  <math>ASC_{\tau}</math> Voriconazole ↓ 7 %</p>	<p>L'administration concomitante de doses standard de voriconazole et d'efavirenz à des doses de 400 mg ou plus une fois par jour est <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3).</p> <p>Le voriconazole peut être co-administré avec l'efavirenz si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg 2x/j et la dose d'efavirenz diminuée à 300 mg 1x/j. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'efavirenz doit être restaurée (voir rubrique 4.2).</p>
<p>Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par ex. ergotamine et dihydroergotamine) [substrats du CYP3A4]</p>	<p>Bien que n'ayant pas fait l'objet d'étude, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle et d'entraîner de l'ergotisme.</p>	<p><b>Contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3)</p>

Médicament [Mode d'interaction]	Interaction Modifications de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant la co-administration
<p>Rifabutine [puissant inducteur du CYP450]</p> <p>300 mg 1x/j</p> <p>300 mg 1x/j (co-administré avec du voriconazole 350 mg 2x/j)*</p> <p>300 mg 1x/j (co-administré avec du voriconazole 400 mg 2x/j)*</p>	<p><math>C_{max}</math> Voriconazole ↓ 69 % ASC<math>\tau</math> Voriconazole ↓ 78 %</p> <p>Comparé à voriconazole 200 mg 2x/j, <math>C_{max}</math> Voriconazole ↓ 4 % ASC<math>\tau</math> Voriconazole ↓ 32 %</p> <p><math>C_{max}</math> Rifabutine ↑ 195 % ASC<math>\tau</math> Rifabutine ↑ 331 % Comparé à voriconazole 200 mg 2x/j, <math>C_{max}</math> Voriconazole ↑ 104 % ASC<math>\tau</math> Voriconazole ↑ 87 %</p>	<p>L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. La dose d'entretien de voriconazole peut être augmentée à 5mg/kg IV 2x/j ou de 200 mg à 350 mg per os 2x/j (100 mg à 200 mg per os 2x/j pour les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2). Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (par ex. uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole.</p>
<p>Rifampicine (600 mg 1x/j) [puissant inducteur du CYP450]</p>	<p><math>C_{max}</math> Voriconazole ↓ 93 % ASC<math>\tau</math> Voriconazole ↓ 96 %</p>	<p><b>Contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3)</p>
<p>Ritonavir (inhibiteur de protéase) [puissant inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]</p> <p>Dose élevée (400 mg 2x/j)</p> <p>Dose faible (100 mg 2x/j)*</p>	<p><math>C_{max}</math> et ASC<math>\tau</math> Ritonavir ↔ <math>C_{max}</math> Voriconazole ↓ 66 % ASC<math>\tau</math> Voriconazole ↓ 82 %</p> <p><math>C_{max}</math> Ritonavir ↓ 25 % ASC<math>\tau</math> Ritonavir ↓ 13 % <math>C_{max}</math> Voriconazole ↓ 24 % ASC<math>\tau</math> Voriconazole ↓ 39 %</p>	<p>L'administration concomitante de VFEND et de ritonavir à dose élevée (400 mg et plus 2x/j) est <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3).</p> <p>L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose faible (100 mg 2x/j) doit être évitée sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque du patient justifie l'utilisation du voriconazole.</p>

Médicament [Mode d'interaction]	Interaction Modifications de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant la co-administration
Millepertuis [inducteur du CYP450 ; inducteur de la glycoprotéine P] 300 mg 2x/j (co-administré avec le voriconazole 400 mg en dose unique)	Dans une étude indépendante publiée, ASC <sub>0-∞</sub> Voriconazole ↓ 59 %	<b>Contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3)
Évérolimus [substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P]	Bien que n'ayant pas été étudié, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations d'évérolimus.	L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée, le voriconazole étant susceptible d'augmenter significativement les concentrations d'évérolimus (voir rubrique 4.4).
Fluconazole (200 mg 1x/j) [inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4]	C <sub>max</sub> Voriconazole ↑ 57 % ASC <sub>τ</sub> Voriconazole ↑ 79 % C <sub>max</sub> Fluconazole IND ASC <sub>τ</sub> Fluconazole IND	La dose et/ou la fréquence d'administration réduites du voriconazole et du fluconazole qui élimineraient cet effet n'ont pas été établies. La surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé juste après le fluconazole.
Phénytoïne [substrat du CYP2C9 et puissant inducteur du CYP450]  300 mg 1x/j  300 mg 1x/j (co-administré avec le voriconazole 400 mg 2x/j)*	C <sub>max</sub> Voriconazole ↓ 49 % ASC <sub>τ</sub> Voriconazole ↓ 69 %  C <sub>max</sub> Phénytoïne ↑ 67 % ASC <sub>τ</sub> Phénytoïne ↑ 81 % Comparé à voriconazole 200 mg 2x/j, C <sub>max</sub> Voriconazole ↑ 34 % ASC <sub>τ</sub> Voriconazole ↑ 39 %	L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. Une surveillance étroite des taux plasmatiques de phénytoïne est recommandée.  La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg IV 2x/j, ou de 200 à 400 mg pour la voie orale, 2x/j (de 100 à 200 mg per os 2x/j chez les patients de moins de 40 kg). (voir rubrique 4.2).

Médicament [Mode d'interaction]	Interaction Modifications de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant la co-administration
<p>Anticoagulants</p> <p>Warfarine (dose unique de 30 mg, co- administrée avec 300 mg 2x/j de voriconazole) <i>[substrat du CYP2C9]</i></p> <p>Autres coumarines orales (par ex. phenprocoumone, acénocoumarol) <i>[substrats du CYP2C9 et du CYP3A4]</i></p>	<p>Augmentation maximale de 2x du temps de prothrombine</p> <p>Bien que non étudié, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des coumarines et donc d'augmenter le temps de prothrombine.</p>	<p>Une surveillance étroite du temps de prothrombine et d'autres tests de la coagulation adaptés est recommandée et la posologie des anticoagulants doit être adaptée en conséquence.</p>
<p>Benzodiazépines (par ex. midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[substrats du CYP3A4]</i></p>	<p>Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les taux plasmatiques des benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et d'induire une action sédatrice prolongée.</p>	<p>Une réduction de la dose de benzodiazépines doit être envisagée.</p>

Médicament [Mode d'interaction]	Interaction Modifications de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant la co-administration
<p>Immunosuppresseurs [substrats du CYP3A4]</p> <p>Sirolimus (dose unique de 2 mg)</p> <p>Ciclosporine (chez des transplantés rénaux stables recevant un traitement chronique par ciclosporine)</p> <p>Tacrolimus (dose unique de 0,1 mg/kg)</p>	<p>Dans une étude indépendante publiée, <math>C_{max}</math> Sirolimus ↑ 6,6 fois <math>ASC_{\infty}</math> Sirolimus ↑ 11 fois</p> <p><math>C_{max}</math> Ciclosporine ↑ 13 % <math>ASC_{\tau}</math> Ciclosporine ↑ 70 %</p> <p><math>C_{max}</math> Tacrolimus ↑ 117 % <math>AUC_{\tau}</math> Tacrolimus ↑ 221 %</p>	<p>L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est <b>contre-indiquée</b> (voir rubrique 4.3).</p> <p>Lors de l'instauration d'un traitement par voriconazole chez un patient sous ciclosporine, il est recommandé de diviser par deux la dose de ciclosporine et de surveiller étroitement les concentrations de la ciclosporine. Une néphrotoxicité a été associée à des concentrations élevées de ciclosporine. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de ciclosporine doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.</p> <p>Lors de l'instauration d'un traitement par voriconazole est chez un patient déjà sous tacrolimus, il est recommandé de diviser par trois la dose de tacrolimus et de surveiller étroitement les concentrations de ce médicament. Des concentrations augmentées de tacrolimus ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de tacrolimus doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.</p>

<b>Médicament</b> <i>[Mode d'interaction]</i>	<b>Interaction</b> <b>Modifications de la moyenne géométrique (%)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
Opiacés d'action prolongée <i>[substrats du CYP3A4]</i>  Oxycodone (dose unique de 10 mg)	Dans une étude indépendante publiée, $C_{max}$ Oxycodone ↑ 1,7 fois $ASC_{0-\infty}$ Oxycodone ↑ 3,6 fois	Une réduction de la dose d'oxycodone et des autres opiacés d'action prolongée métabolisés par le CYP3A4 (par ex. hydrocodone) doit être envisagée. Une surveillance fréquente des effets indésirables liés aux opiacés peut être nécessaire.
Méthadone (32-100 mg 1x/j) <i>[substrat du CYP3A4]</i>	$C_{max}$ R-méthadone (active) ↑ 31 % $ASC_{\tau}$ R-méthadone (active) ↑ 47 % $C_{max}$ S-méthadone ↑ 65 % $ASC_{\tau}$ S-méthadone ↑ 103 %	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à la méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QT, est recommandée. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire.
Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) <i>[substrats du CYP2C9]</i>  Ibuprofène (dose unique de 400 mg)  Diclofénac (dose unique de 50 mg)	$C_{max}$ S-Ibuprofène ↑ 20 % $ASC_{0-\infty}$ S-Ibuprofène ↑ 100 %  $C_{max}$ Diclofénac ↑ 114 % $ASC_{0-\infty}$ Diclofénac ↑ 78 %	Une surveillance régulière des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration des AINS est recommandée. Une réduction de la dose d'AINS peut être nécessaire.
Oméprazole (40 mg 1x/j)* <i>[inhibiteur du CYP2C19 ; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]</i>	$C_{max}$ Oméprazole ↑ 116 % $ASC_{\tau}$ Oméprazole ↑ 280 % $C_{max}$ Voriconazole ↑ 15 % $ASC_{\tau}$ Voriconazole ↑ 41 %  D'autres inhibiteurs de la pompe à protons substrats du CYP 2C19, pourraient également être inhibés par le voriconazole, conduisant à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	Aucune adaptation de la posologie du voriconazole n'est recommandée.  Lorsqu'un traitement par voriconazole est instauré chez des patients recevant déjà de l'oméprazole à des doses de 40 mg ou plus, il est recommandé de diminuer de moitié la dose d'oméprazole.
Contraceptifs oraux* <i>[substrat du CYP3A4 ; inhibiteur du CYP2C19]</i> Noréthistérone/éthinyloestradiol (1 mg/0,035 mg 1x/j)	$C_{max}$ Éthinyloestradiol ↑ 36 % $ASC_{\tau}$ Éthinyloestradiol ↑ 61 % $C_{max}$ Noréthistérone ↑ 15 % $ASC_{\tau}$ Noréthistérone ↑ 53 % $C_{max}$ Voriconazole ↑ 14 % $ASC_{\tau}$ Voriconazole ↑ 46 %	La surveillance des effets indésirables liés aux contraceptifs oraux et au voriconazole est recommandée.



<b>Médicament [Mode d'interaction]</b>	<b>Interaction Modifications de la moyenne géométrique (%)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
<p><u>Opiacés d'action rapide</u> [substrats du CYP3A4]</p> <p>Alfentanil (dose unique de 20 µg/kg, avec co-administration de naloxone)</p> <p>Fentanyl (dose unique de 5 µg/kg)</p>	<p>Dans une étude indépendante publiée, ASC<sub>0-∞</sub> Alfentanil ↑ 6 fois</p> <p>Dans une étude indépendante publiée, ASC<sub>0-∞</sub> Fentanyl ↑ 1,34 fois</p>	<p>Une réduction de la dose d'alfentanil, de fentanyl et des autres opiacés d'action rapide de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (par ex. sufentanil) doit être envisagée. La surveillance fréquente et prolongée d'une détresse respiratoire et d'autres effets indésirables associés aux opiacés est recommandée.</p>
<p>Statines (par ex. lovastatine) [substrats du CYP3A4]</p>	<p>Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole pourrait augmenter les taux plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et conduire à une rhabdomyolyse.</p>	<p>Une réduction de la dose de statines doit être envisagée.</p>
<p>Sulfonylurées (par ex. tolbutamide, glipizide, glyburide) [substrats du CYP2C9]</p>	<p>Bien que n'ayant pas fait l'objet d'étude, le voriconazole est susceptible d'augmenter les taux plasmatiques des sulfonylurées et donc de provoquer une hypoglycémie.</p>	<p>Une surveillance étroite de la glycémie est donc recommandée. Une réduction de la dose de sulfonylurées doit être envisagée.</p>
<p>Alcaloïdes de la pervenche (par ex. vincristine et vinblastine) [substrats du CYP3A4]</p>	<p>Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche et provoquer une neurotoxicité.</p>	<p>Une réduction de la dose d'alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.</p>
<p>Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (par ex. saquinavir, amprénavir et nelfinavir)* [substrats et inhibiteurs du CYP3A4]</p>	<p>Aucune étude clinique conduite. Des études <i>in vitro</i> montrent que le voriconazole pourrait inhiber le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et que le métabolisme du voriconazole pourrait aussi être inhibé par les inhibiteurs de la protéase du VIH.</p>	<p>Une surveillance étroite afin de détecter tout signe de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et une adaptation posologique peuvent être nécessaires.</p>

<b>Médicament [Mode d'interaction]</b>	<b>Interaction Modifications de la moyenne géométrique (%)</b>	<b>Recommandations concernant la co-administration</b>
Autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase réverse (INNTI) (par ex. delavirdine, névirapine)* [substrats du CYP3A4, inhibiteurs ou inducteurs du CYP450]	Aucune étude clinique conduite. Des études <i>in vitro</i> montrent que le métabolisme du voriconazole pourrait être inhibé par les INNTI et que le voriconazole pourrait inhiber le métabolisme des INNTI. Les observations de l'effet de l'efavirenz sur le voriconazole suggèrent que le métabolisme du voriconazole pourrait être induit par un INNTI.	Une surveillance étroite afin de détecter tout signe de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et une adaptation posologique peuvent être nécessaires.
Cimétidine (400 mg 2x/j) [inhibiteur non spécifique du CYP450 et augmente le pH gastrique]	$C_{max}$ Voriconazole ↑ 18 % ASC $\tau$ Voriconazole ↑ 23 %	Aucune adaptation posologique
Digoxine (0,25 mg 1x/j) [substrat de la glycoprotéine P]	$C_{max}$ Digoxine ↔ ASC $\tau$ Digoxine ↔	Aucune adaptation posologique
Indinavir (800 mg 3x/j) [inhibiteur et substrat du CYP3A4]	$C_{max}$ Indinavir ↔ ASC $\tau$ Indinavir ↔ $C_{max}$ Voriconazole ↔ ASC $\tau$ Voriconazole ↔	Aucune adaptation posologique
Antibiotiques macrolides  Erythromycine (1 g 2x/j) [inhibiteur du CYP3A4]  Azithromycine (500 mg 1x/j)	$C_{max}$ et ASC $\tau$ Voriconazole ↔  $C_{max}$ et ASC $\tau$ Voriconazole ↔  L'effet du voriconazole sur l'érythromycine ou l'azithromycine est inconnu.	Aucune adaptation posologique
Acide mycophénolique (dose unique de 1 g) [substrat de l'UDP-glucuronyl transférase]	$C_{max}$ Acide mycophénolique ↔ ASC $\tau$ Acide mycophénolique ↔	Aucune adaptation posologique
Prednisolone (dose unique de 60 mg) [substrat du CYP3A4]	$C_{max}$ Prednisolone ↑ 11 % ASC $_{0-\infty}$ Prednisolone ↑ 34 %	Aucune adaptation posologique
Ranitidine (150 mg 2x/j) [augmente le pH gastrique]	$C_{max}$ et ASC $\tau$ Voriconazole ↔	Aucune adaptation posologique

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Grossesse

Il n'existe pas de données pertinentes sur l'emploi de VFEND chez les femmes enceintes.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique

5.3). Le risque potentiel n'est pas connu chez l'homme.

VFEND ne doit pas être utilisé durant la grossesse sauf si les bénéfices escomptés pour la mère sont clairement supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

#### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent obligatoirement utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

#### Allaitement

L'excrétion du voriconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par VFEND.

#### Fertilité

Dans une étude effectuée chez l'animal, aucune altération de la fertilité n'a été démontrée chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

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

VFEND a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut provoquer des modifications transitoires et réversibles de la vision, notamment une vision trouble, une acuité visuelle altérée/améliorée et/ou une photophobie. Les patients doivent donc éviter toute activité potentiellement dangereuse, telle que la conduite d'un véhicule ou la manipulation de machines, lorsqu'ils présentent ces symptômes.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du voriconazole est fondé sur une banque de données globale incluant plus de 2 000 sujets (dont 1 655 patients inclus dans des essais cliniques). Il s'agit d'une population hétérogène, avec des patients présentant des hémopathies malignes, des patients infectés par le VIH et présentant des candidoses œsophagiennes et des infections fongiques réfractaires, des patients non neutropéniques avec candidémie ou aspergillose et des volontaires sains. Chez 561 patients, la durée de traitement par voriconazole a dépassé 12 semaines dont 136 ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants : troubles de la vision, pyrexie, rash, vomissements, nausées, diarrhée, céphalées, œdèmes périphériques et douleurs abdominales.

Ces événements indésirables sont en général d'intensité légère à modérée. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée lors de l'analyse des données de sécurité d'emploi en fonction de l'âge, la race ou le sexe.

#### Tableau des effets indésirables

Comme la plupart des études a été réalisée en ouvert, le tableau ci-dessous reprend tous les événements indésirables ayant un lien de causalité possible, par classe d'organes et par fréquence.

Les catégories de fréquence sont exprimées comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ;

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables rapportés chez des sujets traités par le voriconazole

Classe organe	Effets indésirables
<b>Infections et infestations</b>	
Fréquent	Gastro-entérite, syndrome pseudo-grippal
Rare	Colite pseudomembraneuse
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquent	Pancytopénie, myélosuppression, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, purpura
Peu fréquent	Coagulation intravasculaire disséminée, agranulocytose, lymphadénopathie, éosinophilie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquent	Sinusite
Peu fréquent	Réaction anaphylactoïde, hypersensibilité
<b>Affections endocriniennes</b>	
Peu fréquent	Insuffisance cortico-surrénalienne
Rare	Hyperthyroïdie, hypothyroïdie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent	Hypoglycémie, hypokaliémie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent	Dépression, hallucinations, anxiété
Rare	Insomnie
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Etourdissements, état confusionnel, tremblements, agitation, paresthésie
Peu fréquent	Œdème cérébral, ataxie, diplopie, vertiges, Hypoesthésie, hypertonie
Rare	Convulsions, encéphalopathie, syndrome de Guillain-Barré, syndrome extra-pyramidal,
	neuropathie périphérique
<b>Affections oculaires</b>	

Très fréquent	Troubles visuels (incluant vision trouble [voir rubrique 4.4], chromatopsie et photophobie)
Peu fréquent	Œdème papillaire (voir rubrique 4.4), neuropathie optique (incluant névrite optique, voir rubrique 4.4), nystagmus, sclérite, blépharite
Rare	Atrophie optique, hémorragie rétinienne, crise oculogyre, opacité cornéenne
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Rare	Hypoacousie, acouphènes
<b>Affections cardiaques</b>	
Très fréquent	Œdème périphérique
Peu fréquent	Fibrillation ventriculaire, arythmie ventriculaire, syncope, arythmie supraventriculaire, tachycardie supraventriculaire, tachycardie, bradycardie, arythmie auriculaire
Rare	Torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire complet, bloc de branche, rythme nodal
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Thrombophlébite, hypotension, phlébite
Rare	Lymphangite
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire, détresse respiratoire, douleurs thoraciques
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée
Peu fréquent	Pancréatite, péritonite, duodénite, gingivite, glossite, œdème de la langue, dyspepsie, constipation, dysgueusie
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent	Ictère, ictère cholestatique
Peu fréquent	Insuffisance hépatique, hépatite, hépatomégalie, cholécystite, cholélithiase
Rare	Coma hépatique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent	Rash

Fréquent	Dermatite exfoliative, œdème facial, réaction de photosensibilité, éruption maculo-papuleuse, éruption maculaire, éruption papuleuse, chéilite, prurit, alopecie, érythème
Peu fréquent	Érythème pigmenté fixe, syndrome de Stevens-Johnson, œdème angioneurotique, dermatite allergique, urticaire,
	hypersensibilité médicamenteuse, psoriasis, eczéma
Rare	Syndrome de Lyell, érythème polymorphe, lupus érythémateux discoïde, pseudo-porphyrurie
Fréquence indéterminée	Carcinome épidermoïde de la peau
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	Dorsalgie
Peu fréquent	Arthrite
Fréquence indéterminée	Périostite
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie
Peu fréquent	Protéinurie, néphrite
Rare	Nécrose tubulaire rénale
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquent	Frissons, asthénie
<b>Investigations</b>	
Fréquent	Résultats élevés des tests de la fonction hépatique (y compris ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, gamma-glutamyl transpeptidases [GGT], lactate deshydrogénase [LDH], bilirubine), augmentation de la créatinine sérique
Peu fréquent	Allongement de l'intervalle QT corrigé Augmentation de l'urée sérique, augmentation du taux de cholestérol

\*Événements indésirables identifiés lors de l'utilisation post-approbation

#### Description de certains effets indésirables

##### *Troubles visuels*

Dans les études cliniques les troubles visuels liés au traitement par le voriconazole ont été très fréquents.

Dans ces études aussi bien pour un traitement court terme que long terme, environ 21% des sujets ont présenté une perception visuelle soit altérée soit renforcée, une vision trouble, des changements de la perception des couleurs ou une photophobie. Ces troubles visuels étaient transitoires et totalement réversibles, la majorité d'entre eux ayant disparu spontanément en 60 minutes et aucun effet visuel à long terme cliniquement significatif n'a été observé. Il a semblé que ces effets s'atténaient en cas d'administration répétée de voriconazole. Les troubles visuels étaient généralement d'intensité légère; ils n'ont que rarement entraîné un arrêt du traitement et n'étaient pas associés à des séquelles à long terme. Les troubles visuels peuvent être dus à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées.

Le mode d'action est inconnu, bien que le site d'action se trouve vraisemblablement dans la rétine. Au cours d'une étude chez des volontaires sains portant sur l'effet du voriconazole sur la fonction rétinienne, le voriconazole a entraîné une diminution de l'amplitude de l'onde de l'électrorétinogramme (ERG). L'ERG mesure les courants électriques dans la rétine. Les modifications de l'ERG n'ont pas progressé pendant les 29 jours de traitement et ont été complètement réversibles à l'arrêt du voriconazole.

Il ya eu des rapports post-commercialisation des effets indésirables visuels prolongés (voir section 4.4)

#### *Réactions dermatologiques*

Les réactions dermatologiques étaient fréquentes chez les patients traités par voriconazole dans les essais cliniques. Toutefois, ces patients souffraient d'affections sous-jacentes graves et recevaient de nombreux médicaments simultanément. La plupart de ces éruptions étaient d'intensité légère à modérée. Dans de rares cas, des réactions cutanées graves ont été observées sous VFEND, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et érythème polymorphe.

Le patient qui développe une éruption cutanée doit être étroitement surveillé; le traitement par VFEND doit être interrompu si les lésions progressent. Des réactions de photosensibilité ont été signalées, en particulier lors des traitements à long terme (voir aussi rubrique 4.4).

Des carcinomes épidermoïdes de la peau ont été signalés chez des patients traités par VFEND pendant des périodes prolongées ; le mécanisme n'a pas été établie (voir rubrique 4.4).

#### *Tests de la fonction hépatique*

Au cours du programme clinique de voriconazole, l'incidence globale des anomalies cliniquement significatives portant sur les transaminases était de 13,4 % (200/1493) des sujets traités par voriconazole. Les anomalies des tests de la fonction hépatique peuvent être dues à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées. La majorité de ces tests anormaux a été résolue au cours du traitement soit sans adaptation posologique, soit après adaptation posologique, ou après arrêt du traitement.

Dans des cas peu fréquents, chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes sévères, le voriconazole a été impliqué dans des cas de toxicité hépatique sévère, y compris des cas d'ictère, de rares cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique ayant entraîné la mort (voir rubrique 4.4).

#### *Utilisation en pédiatrie*

La sécurité d'emploi du voriconazole a été étudiée chez 285 enfants âgés de 2 à moins de 12 ans qui ont été traités avec le voriconazole dans le cadre d'études pharmacocinétiques (127 enfants) et de programmes d'usage compassionnel (158 enfants). Le profil des effets indésirables de ces 285 enfants était similaire à celui des adultes, toutefois, les données obtenues depuis la commercialisation suggèrent que les réactions cutanées (particulièrement les érythèmes) pourraient être plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes. Chez 22 patients âgés de moins de 2 ans ayant reçu du voriconazole dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, les effets indésirables suivants (pour lesquels une relation avec le

voriconazole ne pouvait être exclue) ont été rapportés : réaction de photosensibilité (1), arythmie (1), pancréatite (1), augmentation de la bilirubine sanguine (1), élévation des enzymes hépatiques (1), rash (1) et œdème papillaire (1).

Depuis la commercialisation, des cas de pancréatite ont été rapportés chez des enfants.

#### 4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, 3 cas de surdosage accidentel se sont produits, tous chez des enfants, qui ont reçu des doses allant jusqu'à 5 fois la dose recommandée de voriconazole par voie intraveineuse. Un seul cas de photophobie d'une durée de 10 minutes a été signalé.

Il n'existe pas d'antidote connu pour le voriconazole.

Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. En cas de surdosage, l'hémodialyse peut aider à éliminer le voriconazole de l'organisme.

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antifongiques systémiques ; dérivés triazolés, code ATC J02A C03

##### Mécanisme d'action

Le voriconazole est un antifongique triazolé. Son principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'étape 14 $\alpha$ -lanostérol déméthylation médiée par le cytochrome P450, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol. L'accumulation de 14 alpha-méthyl stérols est corrélée à la perte d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du voriconazole.

Le voriconazole s'est révélé plus sélectif pour les enzymes du cytochrome P450 que pour divers systèmes enzymatiques du cytochrome P450 des mammifères.

##### Rapports entre paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Dans 10 essais cliniques, la médiane des concentrations plasmatiques moyennes et maximales chez les sujets pris individuellement était respectivement de 2 425 ng/ml (fourchette interquartile : 1 193 à 4 380 ng/ml) et de 3 742 ng/ml (fourchette interquartile : 2 027 à 6 302 ng/ml). Aucune relation positive n'a été observée entre les concentrations plasmatiques moyennes, maximales ou minimales du voriconazole et son efficacité dans les essais cliniques.

Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des données issues des essais cliniques ont permis d'établir une relation positive entre les concentrations plasmatiques de voriconazole et les anomalies des tests de la fonction hépatique ainsi que les troubles visuels.

##### Efficacité et sécurité clinique

*In vitro*, le voriconazole présente une activité antifongique à large spectre et son activité est puissante contre les espèces de *Candida* (y compris *C. krusei* résistant au fluconazole, et les souches résistantes de *C. glabrata* et *C. albicans*) ; il a une activité fongicide contre toutes les espèces d'*Aspergillus* testées. En outre, le voriconazole a une activité fongicide *in vitro* contre les champignons pathogènes émergents, y compris *Scedosporium* et *Fusarium*, qui ne sont que partiellement sensibles aux antifongiques existants.



L'efficacité clinique du voriconazole (avec réponse partielle ou complète) a été démontrée sur *Aspergillus* spp., dont *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger* et *A. nidulans*, *Candida* spp., dont *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et un nombre limité de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, et *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp. y compris *S. apiospermum*, *S. prolificans*, et *Fusarium* spp.

Les autres infections fongiques traitées (avec souvent réponse partielle ou complète), ont inclus des cas isolés d'infections à *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp., dont *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* et *Trichosporon* spp., y compris les infections à *T. beigelii*.

*In vitro*, l'activité du voriconazole a été mise en évidence sur des isolats d'*Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladiophialophora* spp. et *Histoplasma capsulatum*. La plupart des souches étaient inhibées à des concentrations de voriconazole de l'ordre de 0,05 à 2 µg/ml.

Une activité *in vitro* a été mise en évidence contre les pathogènes suivants, mais la signification clinique de ces résultats est inconnue : *Curvularia* spp. et *Sporothrix* spp.

#### Seuils

Des échantillons doivent être obtenus pour culture fongique et d'autres tests de laboratoire appropriés (sérologie, histopathologie), avant de débiter le traitement, afin d'isoler et d'identifier les micro-organismes responsables. Le traitement peut commencer avant que les résultats des cultures et des tests de laboratoire soient connus. Toutefois, dès que ces résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être modifié en conséquence si nécessaire.

Les souches les plus fréquemment impliquées dans les infections humaines incluent *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* et *C. krusei*, toutes ayant généralement des CMI inférieures à 1 mg/l pour le voriconazole.

Toutefois, l'activité *in vitro* du voriconazole contre les espèces *Candida* n'est pas uniforme. En particulier, pour *C. glabrata*, les CMI du voriconazole pour les isolats résistants au fluconazole sont proportionnellement plus élevées que celles des isolats sensibles au fluconazole. Par conséquent, tout doit être mis en œuvre pour identifier les niveaux des espèces *Candida*. Si l'antibiogramme des antifongiques est disponible, les résultats des CMI doivent être interprétés à l'aide des critères de seuils établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST).

#### Seuils EUCAST

Espèces <i>Candida</i>	Seuil de CMI (mg/l)	
	≤S (Sensible)	>R (Résistant)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> <sup>2</sup>	Preuve insuffisante	
<i>Candida krusei</i> <sup>3</sup>	Preuve insuffisante	
Other <i>Candida</i> spp. <sup>4</sup>	Preuve insuffisante	

<sup>1</sup> Les souches dont les CMI sont supérieures au seuil de sensibilité (S) sont rares ou pas encore rapportées. L'identification et les antibiogrammes de ces isolats doivent être renouvelés et si le résultat est confirmé, l'isolat est envoyé à un laboratoire de référence.

<sup>2</sup> Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole chez les patients infectés par *C. glabrata* était inférieure de 21 % à ceux infectés par *C. albicans*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*. Toutefois, cette réponse réduite n'était pas corrélée à des CMI élevées.

<sup>3</sup> Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole dans les infections à *C. krusei* était similaire à celle des infections à *C. albicans*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*. Cependant, dans la mesure où seulement 9 cas étaient disponibles pour l'analyse de l'EUCAST, les preuves sont actuellement insuffisantes pour établir les seuils cliniques pour *C. krusei*.

<sup>4</sup> L'EUCAST n'a pas déterminé les seuils non liés aux espèces pour le voriconazole.

### Expérience clinique

Dans cette rubrique, le succès clinique est défini par une réponse complète ou partielle.

Infections à *Aspergillus* - efficacité chez les patients présentant une infection à *Aspergillus* et à pronostic défavorable : le voriconazole présente une activité fongicide *in vitro* contre *Aspergillus* spp. L'efficacité du voriconazole et son bénéfice en terme de survie comparés à l'amphotéricine B conventionnelle dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive aiguë ont été démontrés dans une étude ouverte, randomisée, multicentrique chez 277 patients immunodéprimés traités pendant 12 semaines. Le voriconazole a été administré par voie intraveineuse à une dose de charge de 6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures, suivies d'une dose d'entretien de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant au moins 7 jours. Les patients pouvaient ensuite passer à la formulation per os, à une dose de 200 mg toutes les 12 heures. La durée médiane du traitement par voriconazole intraveineux était de 10 jours (page 2-85 jours). Après le traitement intraveineux par voriconazole, la durée médiane du traitement oral par voriconazole était de 76 jours (page 2-232 jours).

Une réponse globale satisfaisante (résolution partielle ou complète de toute la symptomatologie associée et de toutes les anomalies radiographiques et bronchoscopiques présentes à l'inclusion) a été observée chez 53 % des patients recevant le voriconazole versus 31 % des patients recevant le comparateur. Le taux de survie à 84 jours sous voriconazole était plus élevé de manière statistiquement significative par rapport au comparateur, et un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif a été observé en faveur du voriconazole à la fois pour le temps de survie et le délai avant arrêt du traitement dû à la toxicité.

Cette étude a confirmé les observations d'une étude prospective antérieure où une issue positive a été observée chez des sujets présentant des facteurs de risque de pronostic défavorable, y compris réaction du greffon contre l'hôte et en particulier, infections cérébrales (généralement associées à une mortalité d'environ 100 %).

Les études incluaient les aspergilloses cérébrales, sinusales, pulmonaires et disséminées chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou d'organes, souffrant d'hémopathies malignes, de cancer ou du SIDA.

### Candidémies chez les patients non neutropéniques

L'efficacité du voriconazole comparé au schéma amphotéricine B suivie de fluconazole dans le traitement de première intention des candidémies a été démontrée au cours d'une étude comparative en ouvert. Trois cent soixante-dix patients non neutropéniques (âgés de plus de 12 ans) présentant une candidémie documentée ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 248 traités par voriconazole. Neuf sujets inclus dans le groupe voriconazole et cinq inclus dans le groupe amphotéricine B suivie de fluconazole présentaient également une infection fongique profonde documentée. Les patients insuffisants rénaux ont été exclus de l'étude. La durée médiane de traitement a été de 15 jours dans les deux bras de traitement. Dans l'analyse principale, la réponse favorable au traitement évaluée en aveugle, par un comité indépendant (Data Review Committee) était définie comme étant la résolution ou l'amélioration de tous les signes et symptômes cliniques de l'infection avec éradication de *Candida* du sang et des sites profonds infectés, 12 semaines après la fin du traitement (EOT). Les patients pour lesquels aucune évaluation n'a été faite 12 semaines après la fin du traitement ont été considérés comme des échecs. Dans cette analyse, une réponse favorable a été observée chez 41 % des patients inclus dans les deux bras de traitement.

Dans une analyse secondaire, pour laquelle ont été utilisées les évaluations réalisées par le comité indépendant au dernier temps d'évaluation (fin du traitement, 2, 6 ou 12 semaines après la fin du traitement), le voriconazole et le schéma amphotéricine B suivie de fluconazole ont montré des taux de réponse favorable de 65 % et 71 %, respectivement.

Les évaluations des réponses favorables réalisées par l'investigateur à chacun de ces temps d'évaluation sont indiquées dans le tableau suivant.

<b><i>Temps d'évaluation</i></b>	<b><i>Voriconazole (N = 248)</i></b>	<b><i>Amphotéricine B → fluconazole (N = 122)</i></b>
<b><i>EOT</i></b>	<b><i>178 (72 %)</i></b>	<b><i>88 (72 %)</i></b>
<b><i>2 semaines après l'EOT</i></b>	<b><i>125 (50 %)</i></b>	<b><i>62 (51 %)</i></b>
<b><i>6 semaines après l'EOT</i></b>	<b><i>104 (42 %)</i></b>	<b><i>55 (45 %)</i></b>
<b><i>12 semaines après l'EOT</i></b>	<b><i>104 (42 %)</i></b>	<b><i>51 (42 %)</i></b>

### Infections réfractaires graves à *Candida*

L'étude incluait 55 patients atteints d'infections systémiques réfractaires graves à *Candida* (incluant candidémie, candidose disséminée et autre candidose invasive) pour lesquelles un traitement antifongique antérieur, en particulier le fluconazole, s'était révélé inefficace. Une réponse favorable a été observée chez 24 patients (15 réponses complètes, 9 réponses partielles). Chez les espèces non *albicans* résistantes au fluconazole, une réponse positive a été obtenue chez 3/3 cas d'infections à *C. krusei* (réponses complètes) et chez 6/8 cas d'infections à *C. glabrata* (5 réponses complètes, 1 réponse partielle). Des données limitées de sensibilité étayent les données d'efficacité clinique.

### Infections à *Scedosporium* et *Fusarium*

Le voriconazole est efficace contre les champignons pathogènes rares suivants :

*Scedosporium* spp. : une réponse positive au traitement sous voriconazole a été observée chez 16 patients sur 28 (6 réponses complètes, 10 partielles) présentant une infection à *S. apiospermum* et chez 2 patients

sur 7 (2 réponses partielles) présentant une infection à *S. prolificans*. En outre, une réponse positive a été signalée chez 1 patient sur 3 présentant des infections dues à plus d'un organisme dont *Scedosporium* spp.

*Fusarium* spp. : Sept patients sur 17 (3 réponses complètes, 4 partielles) ont été traités avec succès par voriconazole. Parmi ces 7 patients, 3 présentaient une infection oculaire, 1 une infection sinusale et 3 une infection disséminée. Quatre autres patients présentant une fusariose avaient une infection causée par plusieurs micro-organismes. Chez 2 d'entre eux, le traitement a permis une issue favorable.

La plupart des patients traités par voriconazole contre les infections rares décrites ci-dessus s'étaient montrés intolérants ou réfractaires au traitement antifongique antérieur.

#### Durée du traitement

Dans les études cliniques, 561 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 12 semaines ; 136 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

#### Population pédiatrique

Soixante et un enfants âgés de 9 mois à 15 ans présentant une infection fongique invasive avérée ou probable ont été traités par voriconazole. Cette population incluait 34 patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans et 20 patients âgés de 12 à 15 ans.

La majorité (57/61) n'avait pas répondu aux traitements antifongiques administrés antérieurement. Les essais cliniques incluaient 5 patients âgés de 12 à 15 ans, les autres patients ont reçu du voriconazole dans le cadre d'un usage compassionnel. Les maladies sous-jacentes de ces patients comprenaient des hémopathies malignes, de l'anémie médullaire (27 patients) et la granulomatose familiale chronique (14 patients). L'infection fongique la plus fréquemment traitée était l'aspergillose (43/61 ; 70 %).

#### Etudes cliniques portant sur l'intervalle QT

Une étude en cross-over, contrôlée contre placebo, randomisée, à dose unique, destinée à évaluer l'effet sur l'intervalle QT, a été conduite chez des volontaires sains avec trois doses orales de voriconazole et de kétoconazole. Les allongements maximaux moyens du QTc, à partir de la valeur basale, ajustés par rapport au placebo, après 800, 1 200 et 1 600 mg de voriconazole ont été respectivement de 5,1, 4,8, 8,2 msec et de 7,0 msec après 800 mg de kétoconazole. Aucun patient, quel que soit le groupe, n'a eu d'allongement du QTc  $\geq$  60 msec par rapport à la valeur basale et aucun sujet n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec pouvant être cliniquement significative.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Généralités

Le profil pharmacocinétique du voriconazole a été établi chez des sujets sains, dans des populations particulières ainsi que dans des populations de malades. Après administration orale de 200 ou 300 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des patients à risque d'aspergillose (principalement des patients présentant des néoplasmes malins des tissus lymphatiques ou hématopoïétiques), les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament : absorption rapide et constante, accumulation et évolution non linéaire, correspondent à celles observées chez des sujets sains.

Le voriconazole a un profil pharmacocinétique non linéaire dû à une saturation de son métabolisme. L'exposition augmente de façon plus que proportionnelle à la dose. Il est estimé qu'en moyenne, une augmentation de la posologie orale de 200 mg 2 fois par jour à 300 mg 2 fois par jour multiplie l'exposition (ASC $\tau$ ) par 2,5. À la dose d'entretien per os de 200 mg (ou de 100 mg pour les patients pesant moins de 40 kg), l'exposition au voriconazole est comparable à celle de la dose de 3 mg/kg IV. À la dose

la dose d'entretien per os de 300 mg (ou de 150 mg pour les patients pesant moins de 40 kg), l'exposition est comparable à celle de la dose de 4 mg/kg IV. Après administration des doses de charge recommandées par voie intraveineuse ou orale, des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre sont atteintes dans les premières 24 heures suivant la prise. Sans la dose de charge, le voriconazole s'accumule après administrations répétées deux fois par jour ; des taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont obtenus au jour 6 chez la plupart des patients.

#### Absorption

Le voriconazole est absorbé rapidement et presque complètement après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) étant atteintes 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue du voriconazole après administration orale est d'environ 96 %. La prise simultanée de voriconazole en doses multiples et d'un repas riche en graisses réduit la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>τ</sub> de 34 et 24 % respectivement. L'absorption du voriconazole n'est pas influencée par les changements du pH gastrique.

#### Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du voriconazole est d'environ 4,6 l/kg, ce qui suggère une distribution importante dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 58 %. Au cours d'un programme compassionnel, les échantillons de liquide céphalorachidien de huit patients ont montré des concentrations détectables de voriconazole chez tous ces patients.

#### Biotransformation

Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome hépatique P450.

La variabilité inter-individuelle du profil pharmacocinétique du voriconazole est importante.

Des études *in vivo* ont montré que le CYP2C19 joue un rôle significatif dans le métabolisme du voriconazole. Cette enzyme est caractérisée par son polymorphisme génétique. Par exemple 15 à 20 % des populations asiatiques sont à même d'être des métaboliseurs lents. Dans les populations caucasiennes et noires, la prévalence des métaboliseurs lents est de 3 à 5 %. Les études menées chez des sujets sains issus des populations caucasiennes et japonaises ont montré que les métaboliseurs lents ont, en moyenne, une exposition (ASC<sub>τ</sub>) au voriconazole quatre fois supérieure à celle de leurs équivalents homozygotes métaboliseurs rapides. Les métaboliseurs rapides hétérozygotes ont une exposition au voriconazole en moyenne deux fois plus élevée que leurs équivalents homozygotes.

Le métabolite principal du voriconazole est le N-oxyde, qui représente 72 % des métabolites radio-marqués circulant dans le plasma. Ce métabolite a une activité antifongique minimale, il ne contribue pas à l'efficacité globale du voriconazole.

#### Élimination

Le voriconazole est éliminé par métabolisation hépatique ; moins de 2 % de la dose étant excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Après administration d'une dose radio-marquée de voriconazole, environ 80 % de la radioactivité est retrouvée dans l'urine en cas d'administrations intraveineuses répétées, et environ 83 % en cas d'administrations orales répétées. La plus grande partie (> 94 %) de la radioactivité totale est excrétée dans les premières 96 heures suivant l'administration, qu'elle soit orale ou intraveineuse.

La demi-vie d'élimination terminale du voriconazole dépend de la dose administrée et est d'environ

6 heures pour une dose de 200 mg (voie orale). Le profil pharmacocinétique étant non linéaire, la demi-vie d'élimination ne permet pas de prévoir l'accumulation ou l'élimination du voriconazole.

### Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

#### Sexe

Dans une étude à administrations répétées par voie orale, la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>τ</sub> de femmes jeunes et saines étaient respectivement de 83 et 113 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans) et sains. Dans la même étude, chez les sujets âgés sains (≥ 65 ans), aucune différence significative de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>τ</sub> n'a été observée entre les femmes et les hommes.

Dans le programme clinique, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction du sexe. La tolérance et les concentrations plasmatiques observées chez les hommes et les femmes étaient semblables. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

#### Sujets âgés

Dans une étude à administrations répétées par voie orale, chez des sujets sains, la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>τ</sub> des hommes âgés (≥ 65 ans) étaient respectivement de 61 et 86 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans). Aucune différence significative de C<sub>max</sub> et d'ASC<sub>τ</sub> n'a été enregistrée chez les sujets féminins sains, que ces femmes soient âgées (≥ 65 ans) ou jeunes (18-45 ans).

Dans les essais cliniques, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction de l'âge. L'existence d'un rapport entre les concentrations plasmatiques et l'âge a été montrée. La tolérance était semblable chez les patients âgés et jeunes. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

#### En pédiatrie

La dose orale recommandée chez les enfants et les adolescents est basée sur les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans, et chez 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à moins de 17 ans. Des doses intraveineuses multiples de 3, 4, 6, 7 et 8 mg/kg administrées deux fois par jour et des doses orales multiples (de la suspension buvable) de 4 mg/kg, 6 mg/kg et 200 mg deux fois par jour ont été évaluées dans 3 études pharmacocinétiques pédiatriques. Des doses de charge intraveineuses de 6 mg/kg deux fois par jour le jour 1, suivies d'une dose intraveineuse de 4 mg/kg deux fois par jour et de comprimés per os de 300 mg deux fois par jour ont été évaluées dans une étude pharmacocinétique conduite chez des adolescents. La variabilité inter-sujets était plus importante chez les patients pédiatriques que chez les adultes.

Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations pédiatrique et adulte a montré que l'exposition totale prévue (ASC<sub>τ</sub>) observée chez les enfants après administration d'une dose de charge de 9 mg/kg IV était comparable à celle obtenue chez les adultes suite à l'administration d'une dose de charge de 6 mg/kg IV. Les expositions totales prévues chez les enfants après administration de doses d'entretien IV de 4 et 8 mg/kg deux fois par jour étaient comparables à celles des adultes après des doses IV de 3 et 4 mg/kg deux fois par jour, respectivement. L'exposition totale prévue observée chez les enfants après administration d'une dose d'entretien orale de 9 mg/kg (dose maximale de 350 mg) deux fois par jour était comparable à celle obtenue chez les adultes suite à l'administration d'une dose orale de 200 mg deux fois par jour. L'exposition au voriconazole d'une dose intraveineuse de 8 mg/kg est environ 2 fois supérieure à celle d'une dose orale de 9 mg/kg.

La dose d'entretien intraveineuse plus élevée chez les enfants par rapport aux adultes reflète la plus grande capacité d'élimination chez les enfants, car le rapport masse hépatique/masse corporelle est plus élevé. La



biodisponibilité orale peut, toutefois, être limitée chez les enfants qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

Les expositions au voriconazole de la majorité des adolescents étaient comparables à celles des adultes traités aux mêmes posologies. Toutefois, une plus faible exposition a été observée chez certains jeunes adolescents dont le poids était faible par rapport au adultes. Il est probable que chez ces sujets, le métabolisme du voriconazole soit plus semblable à celui des enfants qu'à celui des adultes. Selon l'analyse pharmacocinétique de population, les adolescents âgés de 12 à 14 ans et pesant moins de 50 kg devraient recevoir les mêmes doses que les enfants (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance rénale

Dans une étude utilisant une dose orale unique (200 mg) chez des sujets ayant une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 41 à 60 ml/mn) à sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/mn), la pharmacocinétique du voriconazole n'a pas été significativement modifiée par l'insuffisance rénale. La liaison aux protéines plasmatiques du voriconazole était semblable chez les sujets présentant, à des degrés divers, une insuffisance rénale. Voir les recommandations posologiques et de surveillance aux rubriques 4.2 et 4.4.

#### Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose orale unique de 200 mg de voriconazole à des patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B), l'ASC était de 233 % supérieure à celle observée chez des sujets dont la fonction hépatique était normale. La liaison aux protéines du voriconazole n'était pas modifiée par l'insuffisance hépatique.

Dans une étude à administrations orales répétées, l'ASC<sub>T</sub> est similaire chez des sujets présentant une cirrhose hépatique modérée (Child-Pugh B) recevant 100 mg deux fois par jour en dose d'entretien et chez des sujets ayant une fonction hépatique normale et recevant 200 mg deux fois par jour. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Des études de toxicité à doses répétées de voriconazole ont montré que le foie est l'organe cible. Une hépatotoxicité a été observée lors d'expositions plasmatiques similaires à celles obtenues à des doses thérapeutiques chez l'homme, comme avec d'autres antifongiques. Chez le rat, la souris et le chien, le voriconazole a induit également des modifications surrénaliennes minimales. Les études conventionnelles de pharmacologie, de génotoxicité ou de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

Les études de reproduction ont montré que le voriconazole est tératogène chez le rat et embryotoxique chez le lapin après des expositions systémiques équivalentes à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques. Dans les études de développement pré- et postnatal menées chez le rat à des expositions moindres que celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques, le voriconazole a prolongé la durée de la gestation et du travail et a entraîné une dystocie avec une mortalité maternelle importante et a réduit la survie périnatale des jeunes rats. Les effets sur la parturition sont probablement médiés par des mécanismes spécifiques aux espèces, impliquant une diminution des taux d'estradiol et correspondent à ceux observés avec d'autres antifongiques azolés. L'administration de voriconazole n'a induit aucune altération de la fertilité des rats mâles et femelles, à des expositions équivalentes à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Comprimé nu

Lactose monohydraté  
Amidon prégélatinisé  
Croscarmellose de sodium  
Povidone  
Stéarate de magnésium.

#### Pelliculage

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Lactose monohydraté  
Triacétate de glycérol.

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

**Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.**

**Ne pas utiliser V-fend après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la boîte / de la plaquette thermoformée / de la bouteille / du flacon, après la mention « EXP : ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.**

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages en PEHD en boîtes de 28 comprimés pelliculés.  
Emballages préformés en PVC/aluminium en boîtes de 28 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

**Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères.**





**Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments qui ne sont plus utilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.**

## **7. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES**

### **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ  
Royaume-Uni.

### **NUMERO D'AUTORISATION SUR LE MARCHE EN TUNISIE**

**8063022H**

## **8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION**

Liste I.

## **9. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE DANS LE PAYS TITULAIRE DE L'AMM**

28 janvier 2014



### **CECI EST UN MÉDICAMENT**

- Un médicament est un produit qui agit sur votre santé et sa consommation non conforme aux prescriptions vous expose à un danger.
- Respectez rigoureusement l'ordonnance de votre médecin et le mode d'emploi et les conseils du pharmacien qui vous a vendu le médicament.
- Votre médecin et votre pharmacien connaissent le médicament, ainsi que ses bénéfices et ses risques.
- Ne pas arrêter de votre propre initiative un traitement prescrit.
- Ne pas reprendre le traitement sans avis médical.

**Tenir tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants**