

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Voriconazole AB 50 mg comprimés pelliculés
Voriconazole AB 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de voriconazole.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 65,35 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de voriconazole.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 261,40 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Voriconazole AB 50 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs, ronds (diamètre de 7,1 mm), biconvexes, portant les inscriptions gravées « CC » sur une face et « 52 » sur l'autre face.

Voriconazole AB 200 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs, ovales, biconvexes, portant sur une face les inscriptions gravées « CC » et « 56 » séparées par une barre de cassure et présentant une surface plane sur l'autre face. La taille du comprimé est de 15,9 mm x 8,0 mm.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre, indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus dans les indications suivantes :

- Traitement de l'aspergillose invasive.
- Traitement de la candidémie chez les patients non neutropéniques.
- Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistantes au fluconazole.
- Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. et *Fusarium* spp.

Voriconazole AB doit être principalement administré aux patients atteints d'infections évolutives pouvant menacer le pronostic vital.

Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à risque élevé.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les troubles électrolytiques tels qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent faire l'objet d'une surveillance et, si nécessaire, d'une correction avant le début et pendant le traitement par voriconazole (voir rubrique 4.4).

Voriconazole est aussi disponible 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.

Traitement

Adultes

Le traitement doit être instauré avec la dose de charge spécifiée de Voriconazole AB sous forme intraveineuse ou orale pour obtenir des concentrations plasmatiques au jour 1 proches de l'état d'équilibre. En raison de la biodisponibilité orale élevée (96 % ; voir rubrique 5.2), le passage de la forme intraveineuse à la forme orale peut s'effectuer lorsque cela s'avère cliniquement indiqué.

Des informations détaillées sur les recommandations de posologie sont fournies dans le tableau suivant :

	Administration intraveineuse	Administration orale	
		Patients de 40 kg et plus*	Patients de moins de 40 kg*
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	6 mg/kg toutes les 12 heures	400 mg toutes les 12 heures	200 mg toutes les 12 heures
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour	100 mg deux fois par jour

* Cela s'applique également aux patients âgés de 15 ans et plus.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction de la réponse clinique et mycologique du patient. Une exposition à long terme au voriconazole pendant plus de 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation soigneuse du rapport bénéfices/risques (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Ajustement de la posologie (adultes)

Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l'administration par voie 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 une dose plus élevée, réduire la dose orale par paliers de 50 mg pour revenir à la posologie d'entretien de 200 mg deux fois par jour (ou 100 mg deux fois par jour pour les patients de moins de 40 kg).

En cas d'usage prophylactique, voir ci-dessous.

Enfants (âgés de 2 à moins de 12 ans) et jeunes adolescents de faible poids corporel (âgés de 12 à 14 ans et pesant moins de 50 kg)

La dose de voriconazole doit être la même que chez les enfants car chez ces jeunes adolescents, le métabolisme du voriconazole peut être plus proche de celui des enfants que de celui des adultes.

La posologie recommandée est la suivante :

	Administration intraveineuse	Administration orale
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	9 mg/kg toutes les 12 heures	Non recommandée

Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	8 mg/kg deux fois par jour	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)
---	----------------------------	---

Remarque : Sur base d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 patients pédiatriques 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 d'instaurer le traitement par voie intraveineuse. L'administration par voie orale ne doit être envisagée qu'après l'obtention d'une amélioration clinique significative. Il faut noter qu'une dose intraveineuse de 8 mg/kg induira une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

Ces recommandations relatives à l'administration orale chez les enfants se basent sur des études ayant évalué l'administration orale de voriconazole sous forme de poudre pour suspension buvable. La bioéquivalence entre la poudre pour suspension buvable et les comprimés n'a pas été évaluée au sein d'une population pédiatrique. En partant du principe que le temps de transit gastro-entérique est limité chez les patients pédiatriques, l'absorption des comprimés peut être différente chez l'enfant et chez l'adulte. Il est donc recommandé d'utiliser la suspension buvable chez les enfants âgés de 2 à moins de 12 ans.

Tous les autres adolescents (âgés de 12 à 14 ans et de poids ≥ 50 kg ; âgés de 15 à 17 ans, indépendamment du poids corporel)

La dose de voriconazole doit être la même que chez les adultes.

Ajustement de la posologie (enfants [âgés de 2 à moins de 12 ans] et jeunes adolescents de faible poids corporel [âgés de 12 à 14 ans et de poids < 50 kg])

Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, la dose peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg a été initialement utilisée). 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 de 350 mg a été initialement utilisée).

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

Prophylaxie chez les adultes et les enfants

Le traitement prophylactique doit être instauré le jour de la transplantation et peut être administré pendant maximum 100 jours. Ce traitement prophylactique doit être le plus court possible, en fonction du risque de développement d'une infection fongique invasive (IFI), défini par le degré de neutropénie ou d'immunosuppression. Le traitement ne peut être poursuivi au maximum que durant les 180 jours suivant la transplantation, en cas d'immunosuppression persistante ou de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) (voir rubrique 5.1).

Posologie

Le schéma d'administration recommandé pour la prophylaxie est le même que celui recommandé pour le traitement des groupes d'âge respectifs. Veuillez consulter les tableaux ci-dessus relatifs au traitement.

Durée de la prophylaxie

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation de voriconazole pendant plus de 180 jours n'ont pas fait l'objet d'une évaluation adéquate au cours d'études cliniques. L'utilisation de voriconazole dans le cadre d'un traitement prophylactique de plus de 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation soigneuse du rapport bénéfices/risques (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les instructions suivantes s'appliquent tant au traitement qu'à la prophylaxie.

Ajustement de la posologie

En cas d'utilisation prophylactique, les ajustements de la dose ne sont pas recommandés en cas de manque d'efficacité ou d'effets indésirables liés au traitement. En cas d'effets indésirables liés au traitement, envisager l'arrêt du traitement par voriconazole et l'utilisation d'autres agents antifongiques (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Ajustements de la posologie en cas d'administration concomitante d'autres médicaments

La phénytoïne peut être administrée avec le voriconazole si la dose d'entretien de voriconazole est augmentée de 200 mg à 400 mg deux fois par jour par voie orale (100 mg à 200 mg deux fois par jour par voie orale chez les patients pesant moins de 40 kg), voir rubriques 4.4 et 4.5.

Si possible, éviter l'association de voriconazole et de rifabutine. Néanmoins, si cette association s'avère absolument nécessaire, la dose d'entretien de voriconazole peut être augmentée de 200 mg à 350 mg deux fois par jour par voie orale (100 mg à 200 mg deux fois par jour par voie orale chez les patients pesant moins de 40 kg), voir rubriques 4.4 et 4.5.

L'éfavirenz peut être administré avec le voriconazole si la dose d'entretien de voriconazole est augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et si la dose d'éfavirenz est réduite de 50 %, c.-à-d. à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la posologie initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du voriconazole administré par voie orale ne se modifie pas en cas d'insuffisance rénale. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose du voriconazole administré par voie orale chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubrique 5.2).

Le voriconazole s'élimine par hémodialyse selon une clairance de 121 ml/min. Une séance d'hémodialyse de 4 heures n'élimine pas une quantité suffisamment élevée de voriconazole pour justifier un ajustement de la dose.

Insuffisance hépatique

Il est recommandé d'utiliser la dose de charge standard, mais de réduire de moitié la dose d'entretien chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh) traités par voriconazole (voir rubrique 5.2).

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

Les données sont limitées sur la sécurité de Voriconazole AB chez les patients présentant des résultats anormaux aux tests évaluant la fonction hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT], phosphatase alcaline [PA] ou bilirubine totale > 5 fois la limite supérieure de la normale).

Le voriconazole a été associé à des élévations des valeurs obtenues aux tests de fonction hépatique et à des signes cliniques d'atteinte hépatique (p. ex. ictère). Il ne doit donc être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère que si les bénéfices sont supérieurs aux risques potentiels. Les patients ayant une insuffisance hépatique grave doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en vue de détecter les signes de toxicité du médicament (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Voriconazole AB chez les enfants 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 Voriconazole AB doivent se prendre au moins une heure avant ou 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 du voriconazole est contre-indiquée avec les médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP3A4 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.5) :

- Terfénaire, Astémizole
- Cisapride
- Pimozide, Lurasidone
- Quinidine
- Ivabradine
- Ergot de seigle (ex. ergotamine, dihydroergotamine)
- Sirolimus
- Naloxegol
- Tolvaptan
- Finérenone
- Vénétoclax : l'administration concomitante est contre-indiquée au début du traitement et pendant la phase de titration de dose de vénétoclax.

L'administration concomitante du voriconazole est contre-indiquée avec les médicaments inducteurs du CYP3A4 et qui diminuent de manière significative les concentrations plasmatiques de voriconazole :

- Administration concomitante avec la rifampicine, la carbamazépine, les barbituriques d'action longue (ex. phénobarbital) et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).
- Efavirenz :
L'administration concomitante de doses standards de voriconazole avec des doses d'efavirenz supérieures ou égales à 400 mg une fois par jour est contre-indiquée (voir rubrique 4.5). Pour des informations sur l'administration concomitante du voriconazole et pour des doses plus faibles d'efavirenz, voir rubrique 4.4.
- Ritonavir :
L'administration concomitante avec des doses élevées de ritonavir (400 mg et plus deux fois par jour) est contre-indiquée (voir rubrique 4.5). Pour des informations sur l'administration concomitante avec des doses plus faibles de ritonavir, voir rubrique 4.4.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

La prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit Voriconazole AB à des patients présentant une hypersensibilité à d'autres dérivés azolés (voir également rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires

Le voriconazole a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. De rares cas de torsades de pointes ont été signalés chez des patients traités par voriconazole et présentant des facteurs de risque tels que des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, une cardiomyopathie, une hypokaliémie et un traitement concomitant par des médicaments susceptibles d'avoir eu un rôle contributif.

Le voriconazole doit s'administrer avec prudence chez les patients dans des situations pouvant favoriser les arythmies, notamment :

- Allongement de l'intervalle QTc, congénital ou acquis.
- Cardiomyopathie, surtout en présence d'une insuffisance cardiaque.
- Bradycardie sinusale.
- Présence d'arythmies symptomatiques.
- Traitement concomitant par des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc.

Les troubles électrolytiques tels qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie, doivent faire l'objet d'une surveillance et, si nécessaire, d'une correction avant le début du traitement par voriconazole et pendant ce traitement (voir rubrique 4.2). Une étude a été menée chez des volontaires sains pour évaluer l'effet sur l'intervalle QTc de l'administration de doses uniques de voriconazole allant jusqu'à 4 fois la dose quotidienne habituelle. Aucun patient n'a présenté un intervalle dépassant la valeur seuil potentiellement cliniquement significative de 500 msec (voir rubrique 5.1).

Toxicité hépatique

Au cours d'études cliniques, des cas de réactions hépatiques graves ont été signalés pendant le traitement par voriconazole (notamment une hépatite clinique, une cholestase et une insuffisance hépatique fulminante, y compris des cas fatals).

Les cas de réactions hépatiques ont été principalement signalés chez des patients ayant des affections médicales sous-jacentes graves (principalement des hémopathies malignes). Des réactions hépatiques transitoires, notamment une hépatite et un ictère, sont survenues chez des patients ne présentant aucun autre facteur de risque identifiable. La dysfonction hépatique était généralement réversible à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction hépatique

Les patients sous Voriconazole AB doivent faire l'objet d'une surveillance attentive en raison du risque de toxicité hépatique. La prise en charge clinique doit inclure une évaluation biologique de la fonction hépatique (en particulier, une détermination des taux d'ASAT et d'ALAT), à réaliser au début du traitement par Voriconazole AB et au moins chaque semaine pendant le premier mois du traitement. La durée du traitement doit être la plus courte possible ; néanmoins, si l'évaluation du rapport bénéfices/risques justifie la poursuite du traitement (voir rubrique 4.2), la fréquence de la surveillance peut être réduite à une fois par mois si les tests évaluant la fonction hépatique ne révèlent aucune modification.

Interrompre le traitement par Voriconazole AB si les valeurs obtenues aux tests évaluant la fonction hépatique deviennent nettement élevées, sauf si l'évaluation médicale du rapport bénéfices/risques pour le patient justifie la poursuite du traitement.

La fonction hépatique doit être surveillée tant chez les enfants que chez les adultes.

Effets indésirables cutanés graves

- Phototoxicité

Voriconazole AB a également été associé à des cas de phototoxicité, incluant des réactions telles que éphélides, lentigo, kératose actinique et des cas de pseudo-porphyrine. Il existe un risque potentiel accru de réactions cutanées/toxicité en cas d'utilisation concomitante d'agents photosensibilisants (par exemple, le méthotrexate, etc.). Il est recommandé à tous les patients, y compris les enfants, de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement par Voriconazole AB et de prendre des mesures appropriées

telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires ayant un indice de protection (IP) élevé.

- Carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC)

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés (y compris CEC *in situ* ou maladie de Bowen) ont été rapportés chez des patients, certains d'entre eux avaient rapporté des réactions phototoxiques auparavant. En cas de survenue de réactions phototoxiques, un avis pluridisciplinaire doit être demandé. L'arrêt de Voriconazole AB et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés et le patient doit être adressé à un dermatologue. Un bilan dermatologique doit être pratiqué de façon systématique et régulière, si le traitement par Voriconazole AB est poursuivi malgré l'apparition de lésions associées à une phototoxicité, afin de permettre le dépistage et la prise en charge précoces de lésions précancéreuses. Voriconazole AB doit être arrêté en présence de lésions cutanées précancéreuses ou d'un carcinome épidermoïde de la peau (voir ci-dessous la rubrique sous « Traitement à long terme »)

- Réactions indésirables cutanées sévères

Des réactions cutanées graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) (syndrome de Lyell) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome DRESS), pouvant menacer le pronostic vital ou d'issue fatale, ont été rapportés à la suite de l'utilisation du voriconazole. En cas d'éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et Voriconazole AB doit être interrompu si les lésions progressent.

Événements cortico-surréaliens

Des cas réversibles d'insuffisance cortico-surrénalienne ont été rapportés chez des patients recevant des azolés, dont le voriconazole. Une insuffisance cortico-surrénalienne a été rapportée chez des patients recevant des azolés avec ou sans corticostéroïdes concomitants. Chez les patients recevant des azolés sans corticostéroïdes, l'insuffisance cortico-surrénalienne est liée à l'inhibition directe de la stéroïdogenèse par les azolés. Chez les patients prenant des corticostéroïdes, l'inhibition de leur métabolisme par le CYP3A4 associée au voriconazole peut entraîner un excès de corticostéroïdes et une suppression surrénalienne (voir rubrique 4.5). Un syndrome de Cushing avec et sans insuffisance cortico-surrénalienne ultérieure a également été rapporté chez des patients recevant du voriconazole simultanément avec des corticostéroïdes.

Les patients sous traitement au long cours par voriconazole et corticostéroïdes (incluant les corticostéroïdes par voie inhalée tels que le budésonide et les corticostéroïdes par voie intranasale) doivent être étroitement surveillés en vue de détecter tout dysfonctionnement de la corticosurrénale, tant pendant le traitement que lors de l'arrêt du voriconazole (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être informés du fait qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et symptômes du syndrome de Cushing ou d'une insuffisance cortico-surrénalienne.

Traitement à long terme

Une exposition au long cours au voriconazole (traitement curatif ou prophylactique) sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Les médecins doivent par conséquent envisager la nécessité de limiter l'exposition à Voriconazole AB (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) (y compris CEC *in situ* ou maladie de Bowen) ont été rapportés, liés à un traitement de Voriconazole AB à long terme (voir rubrique 4.8).

Des cas de périostite non infectieuse avec élévation des taux de fluorure et de phosphatases alcalines ont été rapportés chez des patients transplantés. Si un patient développe une douleur osseuse et présente des clichés radiologiques compatibles avec une périostite, l'arrêt de Voriconazole AB doit être envisagé après avis pluridisciplinaire (voir rubrique 4.8).

Effets indésirables visuels

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

Effets indésirables rénaux

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients atteints de pathologies graves traités par Voriconazole AB. Les patients sous voriconazole sont susceptibles d'être traités simultanément par des médicaments néphrotoxiques et de présenter des affections concomitantes pouvant conduire à une altération de 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 étroitement surveillés pendant le traitement par Voriconazole AB. La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique est à envisager dans cette situation clinique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les patients pédiatriques âgés de moins de deux ans n'ont pas été établies (voir rubriques 4.8 et 5.1). Le voriconazole est indiqué chez les patients pédiatriques âgés de deux ans et plus. Une fréquence plus élevée d'augmentation des taux d'enzymes hépatiques a été observée au sein de la population pédiatrique (voir rubrique 4.8). La fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance, tant chez les enfants que chez les adultes. La biodisponibilité orale peut être limitée chez les patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans souffrant de malabsorption et présentant un poids corporel très faible pour leur âge. Dans ce cas, il est recommandé d'administrer le voriconazole par voie intraveineuse.

- Effets indésirables cutanés graves (incluant CEC)

La fréquence des réactions de phototoxicité est plus élevée au sein de la population pédiatrique. Etant donné qu'une évolution vers un CE a été rapportée, des mesures strictes de photoprotection sont nécessaires dans cette population de patients. Chez les enfants présentant des lésions de photovieillessement telles que des lentigos ou des éphélides, il est recommandé d'éviter l'exposition au soleil et d'effectuer un suivi dermatologique, même après l'arrêt du traitement.

Prophylaxie

En cas d'effets indésirables liés au traitement (hépatotoxicité, réactions cutanées sévères incluant une phototoxicité et un CE, troubles visuels prolongés ou sévères et périostite), envisager l'arrêt du traitement par voriconazole et l'utilisation d'autres agents antifongiques.

Phénytoïne (substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450)

Il est recommandé de surveiller attentivement les taux de phénytoïne en cas d'administration de phénytoïne et de voriconazole. L'utilisation concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée sauf si les bénéfices sont supérieurs aux risques (voir rubrique 4.5).

Efavirenz (inducteur du CYP450, inhibiteur et substrat du CYP3A4)

En cas d'administration concomitante de voriconazole et d'éfavirenz, augmenter la dose de voriconazole à 400 mg toutes les 12 heures et réduire la dose d'éfavirenz à 300 mg toutes les 24 heures (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Glasdégib (substrat du CYP3A4)

Il est attendu que l'administration concomitante de voriconazole augmente les concentrations plasmatiques de glasdégib et augmente le risque d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5). Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il est recommandé d'effectuer fréquemment une surveillance ECG.

Inhibiteurs de la tyrosine kinase (substrat du CYP3A4)

Il est attendu que l'administration concomitante de voriconazole avec des inhibiteurs de la tyrosine kinase métabolisés par le CYP3A4 augmente les concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la tyrosine kinase et le risque d'effets indésirables. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, une réduction de la posologie de l'inhibiteur de la tyrosine kinase et une surveillance clinique étroite sont recommandées (voir rubrique 4.5).

Rifabutine (inducteur puissant du CYP450)

Il est recommandé de surveiller attentivement les numérations sanguines complètes et les effets indésirables liés à la rifabutine (p. ex. uvéite) en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si les bénéfices sont supérieurs aux risques (voir rubrique 4.5).

Ritonavir (inducteur puissant du CYP450, inhibiteur et substrat du CYP3A4)

L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée sauf si une évaluation du rapport bénéfices/risques pour le patient justifie l'utilisation de voriconazole (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Évérolimus (substrat du CYP3A4, substrat de la gp-P)

L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus est déconseillée, car on s'attend à ce que le voriconazole induise une augmentation significative des concentrations d'évérolimus. Les données sont actuellement insuffisantes pour émettre des recommandations de posologie dans cette situation (voir rubrique 4.5).

Méthadone (substrat du CYP3A4)

Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à la méthadone (notamment un allongement de l'intervalle QTc) est recommandée en cas d'administration concomitante avec le voriconazole, car les taux de méthadone ont augmenté à la suite de l'administration concomitante de voriconazole. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de méthadone (voir rubrique 4.5).

Opiacés à courte durée d'action (substrats du CYP3A4)

En cas d'administration concomitante de voriconazole, envisager une réduction de la dose d'alfentanil, de fentanyl et d'autres opiacés à courte durée d'action présentant une structure similaire à celle de l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. sufentanil) (voir rubrique 4.5). La demi-vie de l'alfentanil est 4 fois plus élevée en cas d'administration concomitante d'alfentanil et de voriconazole et, selon les résultats d'une étude indépendante publiée, l'utilisation concomitante de voriconazole et de fentanyl a induit une augmentation de la valeur moyenne de l'ASC_{0-∞} du fentanyl ; par conséquent, une surveillance fréquente des effets indésirables liés aux opiacés (incluant une durée plus longue de surveillance respiratoire) peut s'avérer nécessaire.

Opiacés à longue durée d'action (substrats du CYP3A4)

En cas d'administration concomitante avec le voriconazole, envisager une réduction de la dose de l'oxycodone et des autres opiacés à longue durée d'action métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. hydrocodone). Une surveillance fréquente des effets indésirables liés aux opiacés peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.5).

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

L'administration concomitante par voie orale de voriconazole et de fluconazole a induit une augmentation significative de la C_{max} et de l'ASC_T du voriconazole chez des sujets sains. La réduction de la dose et/ou de la fréquence d'administration du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est utilisé à la suite du fluconazole (voir rubrique 4.5).

Excipients

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

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

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 et inhibe leur activité. Les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes peuvent respectivement augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du voriconazole. Le voriconazole est également susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du CYP450, en particulier pour les substances métabolisées par le CYP3A4 puisque le voriconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 bien que l'augmentation de l'ASC dépende du substrat (voir le tableau ci-dessous).

Sauf spécification contraire, des études d'interactions médicamenteuses ont été réalisées chez des hommes adultes en bonne santé ayant reçu des doses multiples de 200 mg de voriconazole deux fois par jour par voie orale, jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre. Ces résultats peuvent être appliqués à d'autres populations et voies d'administration.

Le voriconazole doit s'administrer avec prudence chez les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QTc. L'administration concomitante est contre-indiquée dans les situations où le voriconazole est également susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par les isoenzymes du CYP3A4 (certains antihistaminiques, la quinidine, le cisapride, le pimozide et l'ivabradine) (voir ci-dessous et voir rubrique 4.3).

Tableau des interactions

Les interactions existant entre le voriconazole et d'autres médicaments sont mentionnées dans le tableau ci-dessous (« ND » signifiant « non déterminé ») par classe thérapeutique. Pour chaque paramètre pharmacocinétique, la direction de la flèche indique si la valeur se situe dans l'intervalle (\leftrightarrow), est inférieure (\downarrow) ou est supérieure (\uparrow) à l'intervalle de 80 à 125 % par rapport à la valeur du rapport de la moyenne géométrique selon un intervalle de confiance à 90 %. L'astérisque (*) indique une interaction réciproque. Les sigles « ASC_{τ} », « ASC_t » et « $ASC_{0-\infty}$ » représentent respectivement l'aire sous la courbe sur un intervalle d'administration, l'aire sous la courbe du temps 0 à un temps avec une mesure détectable et l'aire sous la courbe du temps 0 à l'infini.

Médicament	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
Antiacides		
Cimétidine (400 mg deux fois par jour) <i>[inhibiteur non spécifique du CYP450 et augmente le pH gastrique]</i>	Voriconazole C_{max} \uparrow 18 % Voriconazole ASC_{τ} \uparrow 23 %	Aucune adaptation posologique
Oméprazole (40 mg une fois par jour)* <i>[inhibiteur du CYP2C19 ; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]</i>	Oméprazole C_{max} \uparrow 116 % Oméprazole ASC_{τ} \uparrow 280 % Voriconazole C_{max} \uparrow 15 % Voriconazole ASC_{τ} \uparrow 41 % D'autres inhibiteurs de la pompe	Aucune adaptation de la posologie du voriconazole n'est recommandée. Lorsqu'un traitement par voriconazole est instauré chez un

	à protons, substrats du CYP2C19, peuvent également être inhibés par le voriconazole et entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	patient recevant déjà de l'oméprazole à des doses de 40 mg ou plus, il est recommandé de diviser par deux la dose d'oméprazole.
Ranitidine (150 mg deux fois par jour) <i>[augmente le pH gastrique]</i>	Voriconazole C_{max} and ASC_{τ} ↔	Aucune adaptation posologique
Antiarythmiques		
Digoxine (0,25 mg une fois par jour) <i>[substrat de la glycoprotéine P]</i>	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine ASC_{τ} ↔	Aucune adaptation posologique
Quinidine <i>[substrat du CYP3A4]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de quinidine peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Antibactériens		
Flucloxacilline <i>[inducteur du CYP450]</i>	Une diminution significative des concentrations plasmatiques de voriconazole a été rapportée.	Si l'administration concomitante de voriconazole et de flucloxacilline ne peut pas être évitée, surveiller la perte potentielle d'efficacité du voriconazole (par exemple, par un suivi thérapeutique des médicaments) ; une augmentation de la dose de voriconazole peut se révéler nécessaire.
Antibiotiques du groupe des macrolides Azithromycine (500 mg une fois par jour) Érythromycine (1 g deux fois par jour) <i>[inhibiteur du CYP3A4]</i>	Voriconazole C_{max} and ASC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} and ASC_{τ} ↔ L'effet du voriconazole sur l'érythromycine ou l'azithromycine est inconnu.	Aucune adaptation posologique
Rifabutine <i>[inducteur puissant du CYP450]</i> 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administrée avec 350 mg de voriconazole deux fois par jour)* 300 mg une fois par jour (administrée avec 400 mg de	Voriconazole C_{max} ↓ 69 % Voriconazole ASC_{τ} ↓ 78 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↓ 4 % Voriconazole ASC_{τ} ↓ 32 % Rifabutine C_{max} ↑ 195 % Rifabutine ASC_{τ} ↑ 331 %	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 du voriconazole peut être augmentée à 5 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour ou de 200 mg à 350 mg par voie orale deux fois par jour (100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg)

voriconazole deux fois par jour)*	Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C _{max} ↑ 104 % Voriconazole ASC _τ ↑ 87 %	(voir rubrique 4.2). Une surveillance étroite de la numération de formule sanguine et des effets indésirables liés à la rifabutine (par exemple, uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole.
Rifampicin (600 mg une fois par jour) <i>[inducteur puissant du CYP450]</i>	Voriconazole C _{max} ↓ 93 % Voriconazole ASC _τ ↓ 96 %	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Agents anticancéreux		
Glasdégib <i>[substrat du CYP3A4]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de glasdégib et d'augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc.	Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il est recommandé d'effectuer fréquemment une surveillance ECG (voir rubrique 4.4).
Trétinoïne <i>[substrat du CYP3A4]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole peut augmenter les concentrations de trétinoïne et augmenter le risque d'effets indésirables (syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, hypercalcémie).	Une adaptation posologique de la trétinoïne est recommandée pendant le traitement par le voriconazole et après son arrêt.
Inhibiteurs de la tyrosine kinase, notamment (liste non exhaustive) : axitinib, bosutinib, cabozantinib, céritinib, cobimétinib, dabrafénib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib <i>[substrats du CYP3A4]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la tyrosine kinase métabolisés par le CYP3A4.	Si l'administration concomitante ne peut être évitée, une réduction de la posologie des inhibiteurs de la tyrosine kinase et une surveillance clinique étroite sont recommandées (voir rubrique 4.4).
Vénétoclax <i>[substrat du CYP3A]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques de vénétoclax.	L'administration concomitante de voriconazole est contre-indiquée au début du traitement et pendant la phase de titration de dose de vénétoclax (voir rubrique 4.3). Une réduction de la dose de vénétoclax est requise, comme indiqué dans les informations de prescription du vénétoclax pour la dose quotidienne stable ; une surveillance étroite des signes de toxicité est recommandée.
Alcaloïdes de la pervenche, notamment (liste non exhaustive) : vincristine et vinblastine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des	Une réduction de la posologie des alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.

<i>[substrats du CYP3A4]</i>	alcaloïdes de la pervenche et de provoquer une neurotoxicité.	
Anticoagulants		
Warfarine (30 mg en dose unique, administrée avec 300 mg de voriconazole deux fois par jour) <i>[substrat du CYP2C9]</i> Autres coumarines orales, notamment (liste non exhaustive) : phénprocoumone, acénocoumarol <i>[substrats des CYP2C9 et CYP3A4]</i>	Le temps de prothrombine a été augmenté au maximum d'environ 2 fois. Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des coumarines et donc d'augmenter le temps de prothrombine.	Une surveillance étroite du temps de prothrombine ou d'autres tests appropriés de l'anticoagulation est recommandée et la posologie des anticoagulants doit être ajustée en conséquence.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine et barbituriques d'action longue, notamment (liste non exhaustive) : phénobarbital, méphobarbital <i>[inducteurs puissants du CYP450]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, la carbamazépine et les barbituriques d'action longue sont susceptibles de diminuer significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Phénytoïne <i>[substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450]</i> 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administrée avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Voriconazole C_{max} ↓ 49 % Voriconazole ASC_{τ} ↓ 69 % Phénytoïne C_{max} ↑ 67 % Phénytoïne ASC_{τ} ↑ 81 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 34 % Voriconazole ASC_{τ} ↑ 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 deux fois par jour par voie intraveineuse ou de 200 mg à 400 mg par voie orale deux fois par jour (ou de 100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2).
Antidiabétiques		
Sulfonylurées, notamment (liste non exhaustive) : tolbutamide, glipizide, glyburide <i>[substrats du CYP2C9]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des sulfonylurées et donc de provoquer une hypoglycémie.	Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. Une réduction de la posologie des sulfonylurées doit être envisagée.
Antifongiques		
Fluconazole (200 mg une fois par jour)	Voriconazole C_{max} ↑ 57 % Voriconazole ASC_{τ} ↑ 79 %	La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et

<i>[inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4]</i>	Fluconazole C _{max} non déterminée Fluconazole ASC _τ non déterminée	du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est administré à la suite du fluconazole.
Antihistaminiques		
Astémizole <i>[substrat du CYP3A4]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Terfénadine <i>[substrat du CYP3A4]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de terfénadine peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Agents anti-VIH		
Indinavir (800 mg trois fois par jour) <i>[inhibiteur et substrat du CYP3A4]</i>	Indinavir C _{max} ↔ Indinavir ASC _τ ↔ Voriconazole C _{max} ↔ Voriconazole ASC _τ ↔	Aucune adaptation posologique
Ritonavir (inhibiteur de la protéase) <i>[inducteur puissant du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]</i>		
Dose élevée (400 mg deux fois par jour)	Ritonavir C _{max} and ASC _τ ↔ Voriconazole C _{max} ↓ 66 % Voriconazole ASC _τ ↓ 82 %	L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose élevée (400 mg et plus deux fois par jour) est contreindiquée (voir rubrique 4.3).
Dose faible (100 mg deux fois par jour)	Ritonavir C _{max} ↓ 25 % Ritonavir ASC _τ ↓ 13 % Voriconazole C _{max} ↓ 24 % Voriconazole ASC _τ ↓ 39 %	L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée, sauf si une évaluation du rapport bénéfique/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.
Autres inhibiteurs de la protéase du VIH, notamment (liste non exhaustive) : saquinavir, amprénavir et	Aucune étude clinique n'a été menée sur le sujet. Des études <i>in vitro</i> ont montré que le voriconazole pouvait inhiber le	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de

nelfinavir* [substrats et inhibiteurs du CYP3A4]	métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les inhibiteurs de la protéase du VIH.	la dose peuvent être nécessaires.
Éfavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, INNTI) [inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4] Éfavirenz 400 mg une fois par jour administré avec 200 mg de voriconazole deux fois par jour* Éfavirenz 300 mg une fois par jour administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour*	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz ASC_{τ} ↑ 44 % Voriconazole C_{max} ↓ 61 % Voriconazole ASC_{τ} ↓ 77 % Comparativement à 600 mg d'éfavirenz une fois par jour, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz ASC_{τ} ↑ 17 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 23 % Voriconazole ASC_{τ} ↓ 7 %	L'utilisation de doses standard de voriconazole avec des doses d'éfavirenz de 400 mg une fois par jour ou plus est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Le voriconazole peut être administré avec l'éfavirenz, si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg deux fois par jour et la dose d'éfavirenz est diminuée à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), notamment (liste non exhaustive) : délavirdine, névirapine* [substrats du CYP3A4 ; inhibiteurs ou inducteurs du CYP450]	Aucune étude clinique n'a été menée sur le sujet. Des études <i>in vitro</i> ont montré que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les INNTI et que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des INNTI. Les résultats de l'effet de l'éfavirenz sur le voriconazole suggèrent que le métabolisme du voriconazole pourrait être induit par les INNTI.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.
Antipsychotiques		
Lurasidone [substrat du CYP3A4]	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques de la lurasidone.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Pimozide [substrat du CYP3A4]	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)

	concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	
Antiviraux		
Létermovir [inducteur des CYP2C9 et CYP2C19]	Voriconazole C _{max} ↓ 39% Voriconazole ASC ₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazole C ₁₂ ↓ 51%	Si l'administration concomitante de voriconazole et de létermovir ne peut être évitée, la perte d'efficacité du voriconazole doit être surveillée.
Benzodiazépines		
[substrats du CYP3A4]		
Midazolam (0,05 mg/kg par voie intraveineuse en dose unique)	D'après la publication d'une étude indépendante, Midazolam ASC _{0-∞} ↑ 3,7 fois	Une réduction de la dose des benzodiazépines doit être envisagée.
Midazolam (7,5 mg par voie orale en dose unique)	D'après la publication d'une étude indépendante, Midazolam C _{max} ↑ 3,8 fois Midazolam ASC _{0-∞} ↑ 10,3 fois	
Autres benzodiazépines, notamment (liste non exhaustive) : triazolam, alprazolam)	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des autres benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et d'induire un effet sédatif prolongé.	
Agents cardiovasculaires		
Ivabradine [substrats du CYP3A4]	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques d'ivabradine peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Potentiateur de CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)		
Ivacaftor [substrat du CYP3A4]	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques d'ivacaftor avec un risque d'augmentation des effets indésirables.	Une réduction de la dose d'ivacaftor est recommandée.
Dérivés de l'ergot de seigle		
Alcaloïdes de l'ergot de seigle, notamment (liste non exhaustive) : ergotamine et dihydroergotamine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)

<i>[substrats du CYP3A4]</i>	alcaloïdes de l'ergot de seigle et d'entraîner de l'ergotisme.	
Agents de la motilité gastro-intestinale		
Cisapride <i>[substrat du CYP3A4]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de cisapride peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Médicaments à base de plantes		
Millepertuis <i>[inducteur du CYP450, inducteur de la glycoprotéine P]</i> 300 mg trois fois par jour (administré avec une dose unique de 400 mg de voriconazole)	D'après la publication d'une étude indépendante, Voriconazole ASC _{0-∞} ↓ 59 %	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Immunosuppresseurs		
<i>[substrats du CYP3A4]</i> Ciclosporine (chez des transplantés rénaux stables, recevant un traitement chronique par ciclosporine) Évérolimus [également substrat de la glycoprotéine p] Sirolimus (dose unique de 2 mg) Tacrolimus (dose unique de 0,1 mg/kg)	 Ciclosporine C _{max} ↑ 13 % Ciclosporine ASC _τ ↑ 70 % Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques d'évérolimus. D'après la publication d'une étude indépendante, Sirolimus C _{max} ↑ 6,6 fois Sirolimus ASC _{0-∞} ↑ 11 fois Tacrolimus C _{max} ↑ 117 % Tacrolimus ASC _t ↑ 221 %	 Lorsqu'un traitement par voriconazole est instauré chez un patient déjà sous traitement par ciclosporine, il est recommandé de diviser par deux la dose de ciclosporine et de surveiller étroitement les concentrations de ciclosporine. Des concentrations élevées de ciclosporine ont été associées à une néphrotoxicité. <u>Quand le traitement par voriconazole est arrêté, les concentrations de ciclosporine doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.</u> L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée, car le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations d'évérolimus (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Lorsqu'un traitement par voriconazole est instauré chez un

		patient déjà sous traitement par tacrolimus, il est recommandé de diviser par trois la dose de tacrolimus et de surveiller étroitement les concentrations du tacrolimus. Des concentrations augmentées de tacrolimus ont été associées à une néphrotoxicité. <u>Quand le traitement par voriconazole est arrêté, les concentrations de tacrolimus doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.</u>
Acide mycophénolique (dose unique de 1 g) [substrat de l'UDP glucuronyl transférase]	Acide mycophénolique $C_{max} \leftrightarrow$ Acide mycophénolique $ASC_t \leftrightarrow$	Aucune adaptation posologique
Agents hypolipémiants/inhibiteurs de la HMG-CoA réductase		
Statines (par exemple, lovastatine) [substrats du CYP3A4]	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et qui pourraient entraîner une rhabdomyolyse.	Si l'administration concomitante de voriconazole avec des statines métabolisées par le CYP3A4 ne peut être évitée, une réduction de la posologie de la statine doit être envisagée.
Antagonistes sélectifs non stéroïdiens du récepteur minéralocorticoïde (RM)		
Finirénone [substrat du CYP3A4]	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques de finirénone.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		
[substrats du CYP2C9] Ibuprofène (dose unique de 400 mg) Diclofénac (dose unique de 50 mg)	S-Ibuprofène $C_{max} \uparrow 20 \%$ S-Ibuprofène $ASC_{0-\infty} \uparrow 100 \%$ Diclofenac $C_{max} \uparrow 114 \%$ Diclofenac $ASC_{0-\infty} \uparrow 78 \%$	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration des AINS est recommandée. Une réduction de la posologie des AINS peut être nécessaire.
Opioides		
Opiacés d'action longue [substrats du CYP3A4] Oxycodone (dose unique de 10 mg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Oxycodone $C_{max} \uparrow 1,7$ fois Oxycodone $ASC_{0-\infty} \uparrow 3,6$ fois	Une réduction de la posologie de l'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, hydrocodone) doit être envisagée. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire.
Méthadone (32-100 mg une	R-méthadone (active) $C_{max} \uparrow$	Une surveillance fréquente des

fois par jour) [substrat du CYP3A4]	31 % R-méthadone (active) $ASC_{\tau} \uparrow$ 47 % S-méthadone $C_{max} \uparrow$ 65 % S-méthadone $ASC_{\tau} \uparrow$ 103 %	effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration de méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire.
Opiacés d'action rapide [substrats du CYP3A4] Alfentanil (dose unique de 20 µg/kg, administré avec de la naloxone) Fentanyl (dose unique de 5 µg/kg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Alfentanil $ASC_{0-\infty} \uparrow$ 6 fois D'après la publication d'une étude indépendante, Fentanyl $ASC_{0-\infty} \uparrow$ 1,34 fois	Une réduction de la posologie d'alfentanil, de fentanyl et d'autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, sufentanil) doit être envisagée. Une surveillance prolongée et fréquente de l'apparition de dépression respiratoire et d'autres effets indésirables associés aux opiacés est recommandée.
Antagonistes des récepteurs aux opioïdes		
Naloxéol [substrat du CYP3A4]	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques du naloxéol.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Contraceptifs oraux		
Contraceptifs oraux* [substrat du CYP3A4 ; inhibiteur du CYP2C19] Noréthistérone/éthinyloestradiol (1 mg/0,035 mg une fois par jour)	Éthinylestradiol $C_{max} \uparrow$ 36 % Éthinylestradiol $ASC_{\tau} \uparrow$ 61 % Norethisterone $C_{max} \uparrow$ 15 % Norethisterone $ASC_{\tau} \uparrow$ 53 % Voriconazole $C_{max} \uparrow$ 14 % Voriconazole $ASC_{\tau} \uparrow$ 46 %	Une surveillance des effets indésirables liés à l'administration des contraceptifs oraux, en plus de ceux associés au voriconazole, est recommandée.
Stéroïdes		
Corticostéroïdes Prednisolone (dose unique de 60 mg) [substrat du CYP3A4]	Prednisolone $C_{max} \uparrow$ 11 % Prednisolone $ASC_{0-\infty} \uparrow$ 34 %	Aucune adaptation posologique Les patients sous traitement au long cours par voriconazole et corticostéroïdes (incluant les corticostéroïdes par voie inhalée tels que le budésonide et les corticostéroïdes par voie intranasale) doivent être étroitement surveillés en vue de détecter tout dysfonctionnement de la corticosurrénale, tant pendant le traitement que lors de l'arrêt du voriconazole (voir rubrique 4.4).
Antagonistes des récepteurs de la vasopressine		
Tolvaptan [substrat du CYP3A]	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)

	significativement les concentrations plasmatiques du tolvaptan.	
--	---	--

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de voriconazole chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Voriconazole AB ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si les bénéfices pour la mère sont clairement supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

Femmes en âge de procréer

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

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du voriconazole dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec par Voriconazole AB.

Fertilité

Au cours d'une étude réalisée chez le rat, aucune altération de la fertilité n'a été démontrée chez les animaux mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

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

Voriconazole AB 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 altération/augmentation de l'acuité visuelle et/ou une photophobie. Les patients doivent éviter toute activité potentiellement dangereuse, telle que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines, pendant qu'ils présentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du voriconazole chez l'adulte se fonde sur une base de données de sécurité intégrée provenant de plus de 2 000 sujets (dont 1 603 patients adultes inclus dans des essais thérapeutiques et 270 sujets adultes supplémentaires inclus dans des études de prophylaxie). Il s'agit d'une population hétérogène, constituée de patients atteints d'hémopathies malignes, de patients infectés par le VIH présentant une candidose œsophagienne et des infections fongiques réfractaires, de patients non neutropéniques présentant une candidémie ou une aspergillose, et de volontaires sains. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une altération de la vision, une pyrexie, une éruption cutanée, des vomissements, des nausées, une diarrhée, des céphalées, un œdème périphérique, des anomalies des tests de la fonction hépatique, une détresse respiratoire et une douleur abdominale.

La sévérité de ces effets indésirables était généralement légère à modérée. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée si l'on analysait les données de sécurité en fonction de l'âge, de l'origine ethnique ou du sexe.

Tableau des effets indésirables

Étant donné que la majorité des études ont été réalisées en ouvert, le tableau suivant mentionne tous les effets indésirables ayant un lien de causalité possible et ayant été signalés au sein de l'ensemble

des 1 873 adultes inclus dans les essais thérapeutiques (1 603) et les études de prophylaxie (270 sujets) menés avec le voriconazole, par classe de systèmes d'organes et par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont les suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; 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 suivant un ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables rapportés chez des sujets traités par voriconazole :

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100, < 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Sinusite	Colite pseudomembraneuse		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)		Carcinome épidermoïde* cutané (y compris CEC <i>in situ</i> ou maladie de Bowen)*,**			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Agranulocytose ¹ , pancytopénie, thrombocytopénie ² , leucopénie, anémie	Insuffisance médullaire, lymphadénopathie, éosinophilie	Coagulation intravasculaire disséminée	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Réaction anaphylactoïde	
Affections endocriniennes			Insuffisance surrénale, hypothyroïdie	Hyperthyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Cœdème périphérique	Hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie			
Affections psychiatriques		Dépression, hallucinations, anxiété, insomnie, agitation, état confusionnel			
Affections du système nerveux	Céphalées	Convulsions, syncope, tremblements, hypertonie ³ , paresthésies, somnolence, étourdissements	Cœdème cérébral, encéphalopathie ⁴ , syndrome extrapyramidal ⁵ , neuropathie périphérique, ataxie, hypoesthésie, dysgueusie	Encéphalopathie hépatique, syndrome de Guillain-Barré, nystagmus	
Affections oculaires	Altération de la vision ⁶	Hémorragie rétinienne	Neuropathie optique ⁷ , œdème papillaire ⁸ , crise oculogyre, diplopie, sclérite, blépharite	Atrophie optique, opacité cornéenne	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Hypoacousie, vertiges, acouphènes		
Affections cardiaques		Arythmies supraventriculaires	Fibrillation ventriculaire,	Torsades de pointes, bloc	

		, tachycardie, bradycardie	extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie supraventriculaire	auriculoventriculaire complet, bloc de branche, rythme nodal	
Affections vasculaires		Hypotension, phlébite	Thrombophlébite, lymphangite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Détresse respiratoire ⁹	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, douleur abdominale, nausées	Chéilite, dyspepsie, constipation, gingivite	Péritonite, pancréatite, œdème de la langue, duodénite, gastroentérite, glossite		
Affections hépatobiliaires	Anomalies des tests de la fonction hépatique	Ictère, ictère cholestatique, hépatite ¹⁰	Insuffisance hépatique, hépatomégalie, cholécystite, lithiase biliaire		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Dermatite exfoliative, alopecie, éruption maculo-papuleuse, prurit, érythème, phototoxicité**	Syndrome de Stevens-Johnson ⁸ , purpura, urticaire, dermatite allergique, éruption papuleuse, éruption maculeuse, eczéma	Nécrolyse épidermique toxique ⁸ , angio-œdème, pseudoporphyrie, érythème polymorphe, psoriasis, toxidermie, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ⁸	Lupus érythémateux cutané*
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgies	Arthrite, Périostite*,**		
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale aiguë, hématurie	Nécrose tubulaire rénale, protéinurie, néphrite		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Douleur thoracique, œdème du visage ¹¹ , asthénie, frissons	Réaction au site de perfusion, syndrome pseudo-grippal		
Investigations		Augmentation des taux sanguins de créatinine	Augmentation des taux sanguins d'urée, augmentation des taux sanguins de cholestérol		

* EI identifié après la commercialisation du médicament

** La catégorie de fréquence est basée sur une étude d'observation utilisant des données réelles provenant de sources de données secondaires en Suède.

¹ Y compris neutropénie fébrile et neutropénie.

² Y compris purpura thrombocytopénique auto-immun.

³ Y compris rigidité de la nuque et tétanie.

⁴ Y compris encéphalopathie hypoxique-ischémique et encéphalopathie métabolique.

⁵ Y compris acathisie et parkinsonisme.

⁶ Voir paragraphe « Troubles visuels » à la rubrique 4.8.

⁷ Une névrite optique prolongée a été rapportée après la commercialisation du médicament. Voir rubrique 4.4.

⁸ Voir rubrique 4.4.

⁹ Y compris dyspnée et dyspnée à l'effort.

¹⁰ Y compris atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire et hépatotoxicité.

¹¹ Y compris œdème périorbitaire, œdème des lèvres et œdème de la bouche.

Description de certains effets indésirables

Troubles visuels

Au cours des études cliniques, les troubles de la vision étaient très fréquents avec le voriconazole et incluait : vision trouble, photophobie, chloropsie, chromatopsie, cécité des couleurs, cyanopsie, affection oculaire, halo lumineux, cécité nocturne, oscillopsie, photopsie, scotome scintillant, réduction de l'acuité visuelle, éblouissement visuel, diminution du champ visuel, corps flottants du vitré et xanthopsie. Ces troubles visuels étaient transitoires et totalement réversibles, la majorité d'entre eux disparaissant spontanément en l'espace de 60 minutes. Aucun effet visuel prolongé cliniquement significatif n'a été observé. Ces effets ont paru s'atténuer en cas d'administration répétée de voriconazole. Les troubles visuels étaient généralement légers, ils n'ont que rarement induit l'interruption du traitement et n'étaient pas associés à des séquelles à long terme. Les troubles visuels peuvent être liés à une augmentation des concentrations plasmatiques et/ou des doses.

Le mécanisme d'action est inconnu, même s'il est très probable que le site d'action se trouve dans la rétine.

Au cours d'une étude réalisée chez des volontaires pour évaluer l'effet du voriconazole sur la fonction rétinienne, le voriconazole a induit une réduction 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 évolué au cours des 29 jours de traitement et ont été totalement réversibles à l'arrêt du traitement par voriconazole. Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été signalés après la commercialisation du médicament (voir rubrique 4.4).

Réactions dermatologiques

Les réactions dermatologiques étaient très fréquentes chez les patients traités par voriconazole au cours des études cliniques, mais ces patients présentaient des maladies sous-jacentes graves et recevaient simultanément plusieurs médicaments. La majorité des éruptions étaient de sévérité légère à modérée. Des réactions cutanées graves ont été observées sous Voriconazole AB, y compris syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (peu fréquent), nécrolyse épidermique toxique (NET) (syndrome de Lyell) (rare), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome DRESS) (rare) et érythème polymorphe (rare) (voir rubrique 4.4).

Tout patient présentant une éruption cutanée doit faire l'objet d'une surveillance étroite et doit arrêter le traitement par Voriconazole AB si les lésions évoluent.

Des réactions de photosensibilité ont été signalées, en particulier pendant un traitement à long terme (voir rubrique 4.4).

Des cas de carcinome épidermoïde cutanés (y compris CEC *in situ* ou maladie de Bowen) ont été rapportés chez des patients recevant un traitement prolongé par Voriconazole AB ; le mécanisme sous-jacent à cet effet n'a pas été établi (voir rubrique 4.4).

Tests de la fonction hépatique

Au cours du programme clinique consacré au voriconazole, l'incidence globale des élévations des taux de transaminases > 3 x LSN (pas nécessairement considérées comme étant un effet indésirable) était de 18 % (319/1 768) chez les adultes et de 25,8 % (73/283) chez les sujets pédiatriques au sein de l'ensemble de la population ayant reçu du voriconazole à visée thérapeutique et prophylactique. Les anomalies des tests de la fonction hépatique peuvent être associées à une augmentation des

concentrations plasmatiques et/ou des doses. La majorité de ces anomalies des tests de la fonction hépatique disparaissaient au cours du traitement sans ajustement de la dose ou après ajustement de la dose, y compris après l'arrêt du traitement.

Le voriconazole a été associé à des cas de toxicité hépatique sévère chez des patients atteints d'autres affections sous-jacentes graves, notamment un ictère, une hépatite et une insuffisance hépatique menant au décès (voir rubrique 4.4).

Prophylaxie

Au cours d'une étude multicentrique, comparative, réalisée en ouvert, comparant le voriconazole et l'itraconazole comme traitement prophylactique primaire chez des adultes et des adolescents ayant reçu une GCSH allogénique et n'ayant aucun antécédent d'IFI établie ou probable, un arrêt définitif du traitement par voriconazole en raison d'EI a été rapporté chez 39,3 % des sujets, contre 39,6 % dans le bras itraconazole. Les EI hépatiques apparus pendant le traitement ont induit l'arrêt définitif du traitement par le médicament de l'étude chez 50 sujets (21,4 %) traités par voriconazole et chez 18 sujets (7,1 %) sous itraconazole.

Population pédiatrique

La sécurité du voriconazole a été évaluée chez 288 patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 12 ans (169) et âgés de 12 à moins de 18 ans (119), ayant reçu un traitement par voriconazole à visée prophylactique (183) et thérapeutique (105) au cours d'études cliniques. La sécurité du voriconazole a également été évaluée chez 158 patients pédiatriques supplémentaires âgés de 2 à moins de 12 ans au cours de programmes d'usage compassionnel. Globalement, le profil de sécurité du voriconazole au sein de la population pédiatrique était similaire à celui observé chez les adultes. Néanmoins, la fréquence des élévations des taux d'enzymes hépatiques, signalées en tant qu'effet indésirable au cours des études cliniques, tendait à être plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les adultes (fréquence des élévations des taux de transaminases de 14,2 % chez les enfants et de 5,3 % chez les adultes). Les données obtenues après la commercialisation du médicament suggèrent que la fréquence des réactions cutanées (en particulier de l'érythème) pourrait être plus élevée au sein de la population pédiatrique que chez les adultes. Chez les 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 (dont le lien causal avec le voriconazole ne peut être exclu) ont été signalés : réaction de photosensibilité (1), arythmies (1), pancréatite (1), augmentation des taux sanguins de bilirubine (1), élévation des taux d'enzymes hépatiques (1), éruption cutanée (1) et œdème papillaire (1). Après la commercialisation du médicament, des cas de pancréatite ont été signalés chez des 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Au cours des études cliniques, 3 cas de surdosage accidentel ont été observés. Tous ces cas sont survenus chez des patients pédiatriques ayant reçu jusqu'à cinq fois la dose intraveineuse recommandée de voriconazole. Un seul cas de photophobie d'une durée de 10 minutes a été signalé.

Il n'existe aucun antidote connu pour le voriconazole.

Le voriconazole s'élimine par hémodialyse selon 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 : Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés, code ATC : J02A C03.

Mécanisme d'action

Le voriconazole est un antifongique triazolé. Le mode d'action principal du voriconazole consiste en l'inhibition de la déméthylation du 14-alpha-lanostérol régulée par le cytochrome P450 fongique, une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de 14-alpha-méthylstérols est corrélée à la perte consécutive d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du voriconazole. Le voriconazole a présenté une sélectivité plus élevée pour les enzymes du cytochrome P450 fongiques que pour divers systèmes enzymatiques du cytochrome P450 chez le mammifère.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Au cours de 10 études thérapeutiques, la médiane des concentrations plasmatiques moyennes et maximales chez des sujets pris individuellement dans les études était de respectivement 2 425 ng/ml (écart interquartile : 1 193 à 4 380 ng/ml) et 3 742 ng/ml (écart 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 au cours des études thérapeutiques, et cette relation n'a pas été évaluée au cours d'études de prophylaxie.

Les analyses pharmacocinétique/pharmacodynamique des données issues des études cliniques ont permis d'établir une relation positive entre les concentrations plasmatiques de voriconazole et, d'une part, les anomalies des tests de la fonction hépatique et, d'autre part, les troubles visuels. Les ajustements de la dose n'ont pas été évalués au cours d'études de prophylaxie.

Efficacité et sécurité clinique

In vitro, le voriconazole présente une activité antifongique à large spectre. Son activité est puissante contre les espèces *Candida* (y compris *C. krusei* résistant au fluconazole et les souches résistantes de *C. glabrata* et *C. albicans*) ; il présente une activité fongicide contre toutes les espèces *Aspergillus* testées. De plus, le voriconazole exerce une activité fongicide *in vitro* contre les pathogènes fongiques émergents, y compris *Scedosporium* ou *Fusarium*, qui présentent une sensibilité limitée aux agents antifongiques existants.

L'efficacité clinique du voriconazole, définie comme une réponse partielle ou complète, a été démontrée pour *Aspergillus* spp. (y compris *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*), pour *Candida* spp. (y compris *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*) et pour 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 une réponse partielle ou complète) concernaient notamment 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. y compris *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 cliniques d'*Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* 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 également été mise en évidence contre les pathogènes suivants, mais on ignore la signification clinique de ces résultats : *Curvularia* spp. et *Sporothrix* spp.

Concentrations critiques

Des échantillons pour culture fongique et d'autres tests biologiques pertinents (sérologie, histopathologie) doivent être prélevés avant de débiter le traitement en vue d'isoler et d'identifier les micro-organismes responsables de l'infection. Le traitement peut être instauré avant l'obtention des résultats des cultures et des autres tests biologiques ; néanmoins, dès que ces résultats sont connus, le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence.

Seuils des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour le voriconazole et sont énumérés ci-dessous : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Expérience clinique

Dans cette rubrique, le succès thérapeutique est défini comme étant l'obtention d'une réponse complète ou partielle.

Infections à *Aspergillus* – efficacité chez des patients atteints d'aspergillose et présentant un mauvais pronostic

Le voriconazole exerce une activité fongicide *in vitro* contre *Aspergillus* spp. L'efficacité et le bénéfice en termes de survie obtenus avec le voriconazole, par rapport à l'administration conventionnelle d'amphotéricine B dans le cadre du traitement primaire de l'aspergillose invasive aiguë, ont été démontrés au cours d'une étude randomisée, multicentrique, réalisée en ouvert chez 277 patients immunodéprimés traités pendant 12 semaines. Le voriconazole était administré par voie intraveineuse, avec une dose de charge de 6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures suivie d'une dose d'entretien de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant au minimum 7 jours. Le relais vers la forme orale pouvait alors se faire avec une dose de 200 mg toutes les 12 heures. La durée médiane du traitement IV de voriconazole était de 10 jours (intervalle : 2-85 jours). Après le traitement IV de voriconazole, la durée médiane de traitement oral de voriconazole était de 76 jours (intervalle : 2-232 jours).

Une réponse globale satisfaisante (résolution partielle ou complète de tous les signes et symptômes attribuables à l'infection, et de toutes les anomalies radiographiques/bronchoscopiques présentes à l'état initial) a été obtenue chez 53 % des patients traités par voriconazole et chez 31 % des patients traités par le comparateur. Le taux de survie à 84 jours sous voriconazole était statistiquement significativement plus élevé par rapport au comparateur, et un bénéfice clinique et statistiquement significatif était observé en faveur du voriconazole, tant en termes de temps écoulé jusqu'au décès qu'en termes de temps écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement en raison de sa toxicité. Cette étude a confirmé les résultats issus d'une étude prospective antérieure, qui avait révélé une évolution favorable chez des sujets présentant des facteurs de risque de mauvais pronostic, notamment une maladie du greffon contre l'hôte et en particulier, des infections cérébrales (habituellement associées à une mortalité de presque 100 %).

Les études incluaient des cas d'aspergillose cérébrale, sinusale, pulmonaire et disséminée chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou d'organe solide, et chez des patients atteints d'hémopathies malignes, de cancer et du SIDA.

Candidémie chez des patients non neutropéniques

Au cours d'une étude comparative réalisée en ouvert, l'efficacité du voriconazole a été comparée à celle du schéma thérapeutique consistant en l'administration d'amphotéricine B suivie de l'administration de fluconazole dans le cadre du traitement primaire de la candidémie. Trois cent septante patients non neutropéniques (âgés de plus de 12 ans) ayant une candidémie établie ont été inclus dans l'étude. Parmi ces patients, 248 ont été traités par voriconazole. Neuf sujets inclus dans le groupe voriconazole et 5 sujets inclus dans le groupe amphotéricine B + fluconazole présentaient également une infection mycologique établie des tissus profonds.

Les patients atteints d'insuffisance rénale ont été exclus de cette étude. La durée médiane de traitement était de 15 jours dans les deux bras de traitement. Au cours de l'analyse principale, la réponse positive, évaluée en aveugle par un comité d'examen des données (DRC, *Data Review Committee*), était définie comme la résolution/l'amélioration de tous les signes cliniques et symptômes de l'infection avec l'éradication de *Candida* du sang et des sites tissulaires profonds infectés 12 semaines après la fin du traitement (EOT, *end of therapy*). Les patients n'ayant fait l'objet d'aucune évaluation 12 semaines après l'EOT ont été considérés comme des cas d'échec du traitement. Au cours de cette analyse, une réponse positive était obtenue chez 41 % des patients inclus dans les deux bras de traitement.

Au cours d'une analyse secondaire s'appuyant sur des évaluations du DRC réalisées au dernier point temporel évaluable (EOT ou 2, 6 ou 12 semaines après l'EOT), le traitement par voriconazole et le schéma thérapeutique consistant en l'administration d'amphotéricine B suivie de l'administration de fluconazole ont permis d'obtenir des taux de réponse positive de respectivement 65 % et 71 %.

Les évaluations du succès thérapeutique réalisées par l'investigateur à chacun de ces points temporels sont indiquées dans le tableau suivant.

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

Infections graves et réfractaires à *Candida*

L'étude incluait 55 patients atteints d'infections systémiques à *Candida*, graves et réfractaires (dont candidémie, candidose disséminée et autre candidose invasive), n'ayant pas efficacement répondu à un traitement antifongique antérieur, en particulier à un traitement par fluconazole. Une réponse positive a été obtenue chez 24 patients (15 réponses complètes, 9 réponses partielles). Chez les patients atteints d'infections par des espèces résistantes au fluconazole autres que *C. albicans*, un succès thérapeutique a été obtenu dans 3 cas sur 3 d'infections à *C. krusei* (réponses complètes) et dans 6 cas sur 8 d'infections à *C. glabrata* (5 réponses complètes, 1 réponse partielle). Des données de sensibilité limitées confirmaient les données d'efficacité clinique.

Infections à *Scedosporium* et *Fusarium*

Le voriconazole s'est avéré efficace contre les pathogènes fongiques rares suivants :

Scedosporium spp. : Une réponse positive au traitement par voriconazole a été obtenue chez 16 des 28 patients atteints d'infections à *S. apiospermum* (6 réponses complètes, 10 réponses partielles) et chez 2 des 7 patients atteints d'infections à *S. prolificans* (2 réponses partielles). De plus, une réponse positive a été obtenue chez 1 des 3 patients atteints d'infections causées par plusieurs micro-organismes, dont *Scedosporium* spp.

Fusarium spp. : Sept des 17 patients ont présenté une réponse positive au traitement par voriconazole (3 réponses complètes, 4 réponses partielles). Parmi ces 7 patients, 3 avaient une infection oculaire, 1 avait une infection sinusale et 3 avaient une infection disséminée. Quatre patients supplémentaires atteints de fusariose avaient une infection causée par plusieurs micro-organismes ; 2 de ces patients ont présenté une réponse positive au traitement.

La majorité des patients sous voriconazole pour traiter les infections rares mentionnées avaient présenté une intolérance ou une absence de réponse à un traitement antifongique antérieur.

Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives – Efficacité chez les receveurs d’une GCSH sans antécédents d’IFI établie ou probable

Le voriconazole a été comparé à l’itraconazole comme prophylaxie primaire au cours d’une étude multicentrique, comparative, réalisée en ouvert chez des adultes et des adolescents receveurs d’une GCSH allogénique sans antécédents d’IFI établie ou probable. Le succès thérapeutique était défini comme étant la capacité à poursuivre le traitement prophylactique par le médicament de l’étude pendant les 100 jours suivant la GCSH (sans interruption de plus de 14 jours) et la survie sans IFI établie ou probable pendant les 180 jours suivant la GCSH. La population en intention de traiter modifiée (ITTm) incluait 465 receveurs d’une GCSH allogénique dont 45 % de patients présentant une LMA. Sur l’ensemble des patients, 58 % ont été soumis à des traitements à visée myéloablative. La prophylaxie par le médicament de l’étude était instaurée juste après la GCSH : 224 patients ont reçu du voriconazole et 241 ont reçu de l’itraconazole. La durée médiane du traitement prophylactique par le médicament de l’étude était de 96 jours pour le voriconazole et de 68 jours pour l’itraconazole dans la population ITTm.

Les taux de succès thérapeutique et les autres critères d’évaluation secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Critères d’évaluation de l’étude	Voriconazole N=224	Itraconazole N=241	Différence en pourcentages et intervalle de confiance à 95 % (IC)	Valeur p
Succès thérapeutique à 180 jours*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Succès thérapeutique à 100 jours	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Traitement prophylactique par le médicament de l’étude reçu pendant au moins 100 jours	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Survie à 180 jours	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Développement d’une IFI établie ou probable jusqu’au jour 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Développement d’une IFI établie ou probable jusqu’au jour 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Développement d’une IFI établie ou probable pendant le traitement par le médicament de l’étude	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Critère d’évaluation primaire de l’étude

** Différence en pourcentages, IC à 95 % et valeurs p obtenus après ajustement pour la randomisation

Le taux d’apparition d’une IFI jusqu’au Jour 180 et le critère d’évaluation primaire de l’étude, à savoir le succès thérapeutique à 180 jours, pour les patients atteints de LMA et pour les patients ayant reçu des traitements à visée myéloablative, sont respectivement présentés dans le tableau ci-dessous :

LMA

Critères d’évaluation de l’étude	Voriconazole (N=98)	Itraconazole (N=109)	Différence en pourcentages et intervalle de confiance à
----------------------------------	------------------------	-------------------------	---

			95 % (IC)
Taux d'apparition d'une IFI – jour 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Succès thérapeutique à 180 jours*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

* Critère d'évaluation primaire de l'étude

** En utilisant une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée

*** Différence en pourcentages et IC à 95% obtenus après ajustement pour la randomisation

Traitements à visée myéloablative

Critères d'évaluation de l'étude	Voriconazole (N=125)	Itraconazole (N=143)	Différence en pourcentages et intervalle de confiance à 95 % (IC)
Taux d'apparition d'une IFI – jour 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Succès thérapeutique à 180 jours*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

* Critère d'évaluation primaire de l'étude

** En utilisant une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée

*** Différence en pourcentages et IC à 95% obtenus après ajustement pour la randomisation

Prophylaxie secondaire des IFI – Efficacité chez les receveurs d'une GCSH ayant des antécédents d'IFI établie ou probable

Le voriconazole a été évalué comme traitement prophylactique secondaire au cours d'une étude multicentrique, non comparative et réalisée en ouvert chez des adultes receveurs d'une GCSH allogénique ayant des antécédents d'IFI établie ou probable. Le critère d'évaluation primaire de l'étude était le taux de survenue d'une IFI établie ou probable pendant la première année suivant la GCSH. La population ITTm incluait 40 patients ayant des antécédents d'IFI, dont 31 avaient une aspergillose, 5 une candidose et 4 une autre IFI. La durée médiane du traitement prophylactique par le médicament de l'étude était de 95,5 jours dans la population ITTm.

Des IFI établies ou probables sont apparues chez 7,5 % (3/40) des patients durant la première année suivant la GCSH, dont une candidémie, une scédosporiose (les deux étant des rechutes d'une IFI antérieure) et une zygomycose. Le taux de survie était de 80,0 % (32/40) au jour 180 et de 70,0 % (28/40) à un an.

Durée du traitement

Au cours d'études cliniques, 705 patients ont été traités par voriconazole pendant plus de 12 semaines. Parmi ces patients, 164 ont été sous voriconazole pendant plus de 6 mois.

Population pédiatrique

Cinquante-trois patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 18 ans ont été traités par voriconazole au cours de deux études cliniques prospectives, non comparatives, multicentriques et réalisées en ouvert. Une étude a inclus 31 patients ayant une aspergillose invasive (AI) possible, établie ou probable ; parmi ces patients, 14 présentant une AI établie ou probable ont été inclus dans les analyses d'efficacité réalisées au sein de la population ITTm. La seconde étude a inclus 22 patients ayant une candidose invasive, y compris une candidémie (CCI) et une candidose œsophagienne (CO) nécessitant un traitement primaire ou un traitement de secours ; parmi ces patients, 17 ont été inclus dans les analyses d'efficacité réalisées au sein de la population ITTm. Pour l'ensemble des patients ayant une AI, le taux global de réponse à 6 semaines était de 64,3 % (9/14), le taux global de réponse était de 40 % (2/5) chez les patients âgés de 2 à moins de 12 ans et de 77,8 % (7/9) chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans. Chez les patients présentant une CCI, le taux global de réponse à l'EOT était de 85,7 % (6/7) ; chez les patients ayant une CO, le taux global de réponse à l'EOT était de 70 % (7/10). Pour l'ensemble des patients présentant une CCI et une CO, le taux global de réponse était de 88,9 %

(8/9) chez les patients âgés de 2 à moins de 12 ans, et de 62,5 % (5/8) chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans.

Etudes cliniques examinant l'intervalle QTc

Une étude croisée, randomisée, contrôlée par placebo et en administration unique a été réalisée chez des volontaires sains avec trois doses orales de voriconazole et de kétoconazole pour évaluer l'effet sur l'intervalle QTc. La valeur maximale moyenne de l'allongement de l'intervalle QTc par rapport à l'état initial, ajustée par rapport au placebo et obtenue après l'administration de 800, 1 200 et 1 600 mg de voriconazole était de respectivement 5,1, 4,8 et 8,2 msec. Cette valeur était de 7,0 msec après l'administration de 800 mg de kétoconazole. Dans aucun groupe, aucun sujet n'a présenté un allongement de l'intervalle QTc égal ou supérieur à 60 msec par rapport à la valeur initiale. Aucun sujet n'a présenté une valeur dépassant la valeur seuil potentiellement cliniquement significative de 500 msec.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales

Les caractéristiques pharmacocinétiques du voriconazole ont été établies chez des sujets sains, dans des populations particulières et chez des patients. Après l'administration orale de 200 ou 300 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des patients présentant un risque d'aspergillose (principalement des patients atteints de néoplasmes malins du tissu lymphatique ou hématopoïétique), les caractéristiques pharmacocinétiques observées, c.-à-d. une absorption rapide et constante, une accumulation et une pharmacocinétique non linéaire, concordent avec celles qui sont observées chez des sujets sains.

La pharmacocinétique du voriconazole est non linéaire en raison de la saturation de son métabolisme. Une augmentation plus que proportionnelle de l'exposition est observée lorsqu'on augmente la dose. On estime qu'en moyenne, une augmentation de la posologie orale de 200 mg deux fois par jour à 300 mg deux fois par jour induit une exposition 2,5 fois plus élevée (ASC_{τ}). L'administration orale de la dose d'entretien de 200 mg (ou de 100 mg pour les patients pesant moins de 40 kg) produit une exposition similaire à celle obtenue avec une dose de 3 mg/kg de voriconazole administrée par voie IV. L'administration orale d'une dose d'entretien de 300 mg (ou de 150 mg pour les patients pesant moins de 40 kg) produit une exposition similaire à celle obtenue avec une dose de 4 mg/kg administrée par voie IV. En cas d'administration orale ou intraveineuse des doses de charge recommandées, des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre sont atteintes au cours des premières 24 heures suivant l'administration. Sans la dose de charge, le voriconazole s'accumule en cas d'administration biquotidienne de doses répétées et les concentrations plasmatiques de voriconazole à l'état d'équilibre sont atteintes au jour 6 chez la majorité des sujets.

Absorption

Après une administration orale, l'absorption du voriconazole est rapide et presque complète, avec une atteinte des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) 1 à 2 heures après la prise. Après une administration orale, la biodisponibilité absolue du voriconazole est estimée à 96 %. En cas de prise de doses multiples de voriconazole avec des repas riches en graisses, la C_{max} et l' ASC_{τ} se réduisent de respectivement 34 et 24 %. L'absorption du voriconazole ne se modifie pas en fonction du pH gastrique.

Distribution

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

Biotransformation

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

La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du voriconazole est importante.

Des études *in vivo* ont indiqué que le CYP2C19 joue un rôle significatif dans le métabolisme du voriconazole. Cette enzyme présente un polymorphisme génétique. Par exemple, on peut s'attendre à ce que 15 à 20 % des individus issus de populations asiatiques soient des métaboliseurs lents pour cette isoenzyme. Dans les populations de races noire et caucasienne, la prévalence des métaboliseurs lents est de 3 à 5 %. Des études réalisées chez des sujets sains de race caucasienne et japonaise ont révélé que les métaboliseurs lents présentent en moyenne une exposition au voriconazole (ASC τ) 4 fois plus élevée que leurs équivalents métaboliseurs rapides homozygotes. Les métaboliseurs rapides hétérozygotes présentent une exposition au voriconazole en moyenne 2 fois plus élevée que leurs équivalents métaboliseurs rapides homozygotes.

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

Élimination

L'élimination du voriconazole s'effectue par métabolisme hépatique, moins de 2 % de la dose étant excrétée dans l'urine sous forme inchangée.

Après l'administration d'une dose radiomarquée de voriconazole, environ 80 % de la radioactivité est présente dans l'urine après l'administration intraveineuse de doses multiples, et ce pourcentage est de 83 % dans l'urine après l'administration orale de doses multiples. La majeure partie (> 94 %) de la radioactivité totale est excrétée au cours des 96 premières heures suivant l'administration, qu'elle soit orale ou intraveineuse.

La demi-vie terminale du voriconazole dépend de la dose administrée et est d'environ 6 heures pour une dose de 200 mg (administrée par voie orale). En raison de la pharmacocinétique non linéaire, la demi-vie terminale ne permet pas de prédire l'accumulation ou l'élimination du voriconazole.

Pharmacocinétique au sein de populations particulières de patients

Sexe

Au cours d'une étude évaluant l'administration orale de doses répétées, les valeurs de C_{max} et d'ASC τ observées chez des femmes jeunes et en bonne santé étaient respectivement 83 % et 113 % plus élevées, par comparaison aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans) et en bonne santé. Au cours de la même étude, aucune différence significative n'a été observée au niveau de la C_{max} et de l'ASC τ entre des hommes et des femmes âgés (\geq 65 ans) et en bonne santé.

Au cours du programme clinique, la posologie n'a pas été ajustée en fonction du sexe. Le profil de sécurité et les concentrations plasmatiques étaient similaires chez les hommes et les femmes. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe.

Patients âgés

Au cours d'une étude évaluant l'administration orale de doses répétées chez des sujets sains, les valeurs de C_{max} et d'ASC τ étaient respectivement 61 % et 81 % plus élevées chez les hommes âgés (\geq 65 ans), par comparaison aux valeurs observées chez les hommes jeunes (18 à 45 ans). Chez les femmes en bonne santé, aucune différence significative n'a été observée au niveau des valeurs de C_{max} et d'ASC τ entre les femmes âgées (\geq 65 ans) et jeunes (18 à 45 ans).

Au cours des études thérapeutiques, la posologie n'a pas été ajustée en fonction de l'âge. Un lien entre les concentrations plasmatiques et l'âge a été constaté. Le profil de sécurité du voriconazole était similaire chez les patients âgés et jeunes. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Les doses recommandées chez les enfants et les adolescents ont été déterminées sur base d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données issues de 112 patients pédiatriques immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans, ainsi que de 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à moins de 17 ans. L'administration répétée de doses intraveineuses de 3, 4, 6, 7 et 8 mg/kg deux fois par jour et de doses orales (sous la forme de la poudre pour suspension buvable) de 4 mg/kg, 6 mg/kg et 200 mg deux fois par jour, a été évaluée au cours de 3 études pharmacocinétiques pédiatriques. L'administration de doses de charge intraveineuses de 6 mg/kg deux fois par jour le jour 1, puis d'une dose intraveineuse de 4 mg/kg deux fois par jour et d'une dose orale de 300 mg en comprimés deux fois par jour, a été évaluée au cours d'une étude pharmacocinétique chez des adolescents. La variabilité interindividuelle observée chez les enfants était plus importante que celle observée chez les adultes.

Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations pédiatrique et adulte a indiqué que l'exposition totale prédite (ASC_t) chez les enfants après l'administration intraveineuse d'une dose de charge de 9 mg/kg était comparable à celle obtenue chez les adultes après l'administration intraveineuse d'une dose de charge de 6 mg/kg. Les expositions totales prédites chez les enfants après l'administration IV de doses d'entretien de 4 et 8 mg/kg deux fois par jour étaient respectivement comparables à celles obtenues chez les adultes après l'administration IV de 3 et 4 mg/kg deux fois par jour. L'exposition totale prédite chez les enfants après l'administration orale d'une dose d'entretien de 9 mg/kg (avec un maximum de 350 mg) deux fois par jour était comparable à celle obtenue chez les adultes après l'administration orale d'une dose de 200 mg deux fois par jour. L'administration d'une dose intraveineuse de 8 mg/kg produira une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

La dose d'entretien intraveineuse plus élevée chez les enfants que chez les adultes exprime la capacité d'élimination plus élevée chez les patients pédiatriques en raison d'un rapport plus élevé entre la masse hépatique et la masse corporelle. La biodisponibilité orale peut néanmoins être limitée chez les patients pédiatriques souffrant de malabsorption et ayant un poids corporel très faible pour leur âge. Dans ce cas, il est recommandé d'administrer le voriconazole par voie intraveineuse.

Chez la majorité des adolescents, les expositions au voriconazole étaient comparables à celles obtenues chez les adultes recevant les mêmes posologies. Cependant, une exposition plus faible au voriconazole a été observée chez certains jeunes adolescents ayant un faible poids corporel, par comparaison aux adultes. Il est probable que le métabolisme de ces sujets soit plus proche de celui des enfants que de celui des adultes. Selon une analyse pharmacocinétique de population, les adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg doivent recevoir les doses recommandées chez les enfants (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Au cours d'une étude évaluant l'administration orale d'une dose unique (200 mg) chez des sujets ayant une fonction rénale normale ainsi que chez des sujets ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 41 et 60 ml/min) à sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), la pharmacocinétique du voriconazole ne se modifiait pas de manière significative en cas d'insuffisance rénale. Le taux de liaison du voriconazole aux protéines plasmatiques était similaire chez les sujets atteints de divers degrés d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Après l'administration orale d'une dose unique (200 mg), la valeur d'ASC était 233 % plus élevée chez les sujets atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (scores A et B de Child-Pugh), par comparaison à la valeur observée chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. La liaison du voriconazole aux protéines ne se modifiait pas en cas d'altération de la fonction hépatique.

Au cours d'une étude évaluant l'administration orale de doses répétées, l'ASC_τ était similaire chez les sujets ayant une cirrhose hépatique modérée (score B de Child-Pugh) recevant une dose d'entretien de 100 mg deux fois par jour et chez les sujets ayant une fonction hépatique normale recevant 200 mg deux fois par jour. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients atteints de cirrhose hépatique sévère (score C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité évaluant l'administration de doses répétées de voriconazole ont indiqué que le foie est l'organe cible. Une hépatotoxicité est survenue à des expositions plasmatiques similaires à celles obtenues aux doses thérapeutiques chez l'être humain, comme c'est également le cas avec d'autres agents antifongiques. Chez le rat, la souris et le chien, le voriconazole a également induit des modifications minimales au niveau des surrénales. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité ou cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de reproduction ont révélé que le voriconazole est tératogène chez le rat et toxique pour l'embryon chez le lapin à des expositions systémiques équivalentes à celles obtenues chez l'être humain aux doses thérapeutiques. Au cours des études de développement pré- et postnatal réalisées chez le rat à des expositions inférieures à celles obtenues chez l'être humain aux doses thérapeutiques, le voriconazole a induit un allongement de la durée de la gestation et du travail, et a produit une dystocie associée à une mortalité maternelle importante et à une réduction de la survie périnatale des jeunes rats. Les effets observés sur la parturition, probablement régulés par des mécanismes spécifiques à l'espèce et impliquant une réduction des taux d'estradiol, correspondent à ceux observés avec d'autres antifongiques azolés. L'administration de voriconazole n'a induit aucune altération de la fertilité des rats mâles ou femelles à des expositions similaires à celles obtenues chez l'être humain aux doses thérapeutiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Amidon (de maïs) prégélatinisé
Amidon de maïs
Croscarmellose sodique
Povidone (K - 30)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose 2910
Lactose monohydraté
Dioxyde de titane (E 171)
Triacétine

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.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Voriconazole AB comprimés pelliculés est disponible en emballages sous plaquette en PVC transparent – feuillet d'aluminium et en flacons en PEHD.

Présentations :

Emballages sous plaquette : 10, 14, 28, 30, 50, 56, 90 et 100 comprimés pelliculés.

Flacons en PEHD : 100 et 250 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Voriconazole AB 50 mg (plaquette) : BE494515

Voriconazole AB 50 mg (flacon) : BE494524

Voriconazole AB 200 mg (plaquette) : BE494533

Voriconazole AB 200 mg (flacon) : BE494542

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

Date de première autorisation : 07/04/2016.

Date de renouvellement de l'autorisation : 10/02/2021.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2025