RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Voriconazol Sandoz 50 mg comprimés pelliculés
Voriconazol Sandoz 200 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de voriconazole.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 61,1 mg de lactose (sous forme de monohydraté).

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de voriconazole.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 244,2 mg de lactose (sous forme de monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

50 mg comprimés pelliculés :
Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, portant l'inscription 50 gravée en creux sur une face et lisse sur l'autre face.
Longueur : 7,1 ± 0,3 mm
Épaisseur : 3,50 mm ± 0,30 mm

200 mg comprimés pelliculés :
Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, biconvexes, en forme de gélule, portant l'inscription 200 gravée en creux sur une face et lisse sur l'autre face.
Longueur : 15,9 ± 0,3 mm
Épaisseur : 6,20 mm ± 0,30 mm

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- Traitement des aspergilloses invasives.
- Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.
- Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole.
- Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. et *Fusarium* spp.

Voriconazol Sandoz 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 greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques à haut risque.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Les perturbations électrolytiques comme l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et pendant le traitement par voriconazole (voir rubrique 4.4).

Voriconazol Sandoz est disponible en comprimés pelliculés dosés à 50 mg et 200 mg. Le voriconazole est également disponible sous forme de poudre pour solution pour perfusion à 200 mg ou de poudre pour suspension buvable à 40 mg/ml, mais pas sous ce nom commercial.

Traitement
Adultes
Le traitement doit être débuté avec la dose de charge spécifique de la forme intraveineuse ou de la forme orale de Voriconazol Sandoz pour obtenir des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre dès le premier jour. Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée (96 % ; voir rubrique 5.2), le relais de la forme intraveineuse par la forme orale peut se faire dès que le tableau clinique le permet.

Le tableau suivant propose des informations détaillées sur les recommandations posologiques :

	Voie intraveineuse	**Voie orale**	
		Patients de 40 kg et plus	Patients de moins de 40 kg*
Dose de charge (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 observée chez le patient. Une exposition prolongée au voriconazole pendant plus de 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Adaptation de la posologie (adultes)
Si la réponse du patient au traitement n'est pas adaptée, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l'administration par voie orale. Pour les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour.

Si le patient n'est pas en mesure de tolérer le traitement à une dose plus élevée, la dose orale devra être réduite par paliers de 50 mg jusqu'à la dose d'entretien de 200 mg, deux fois par jour (ou 100 mg deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg).

En cas d'utilisation en prophylaxie, voir ci-après.

Enfants (2 à 12 ans) et jeunes adolescents de poids faible (12 à 14 ans et < 50 kg)
Le voriconazole doit être dosé de la même manière chez les enfants et les jeunes adolescents étant donné que ces derniers sont plus susceptibles de métaboliser le voriconazole comme les enfants, plutôt que comme les adultes.

La posologie recommandée est la suivante :

	Voie intraveineuse	**Voie orale**
Dose de charge (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 maximum de 350 mg deux fois par jour)

Remarque : selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée sur 112 patients pédiatriques immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à moins de 17 ans.

Il est recommandé d'instaurer le traitement par voie intraveineuse et de n'envisager la voie orale qu'après une amélioration clinique significative. Il doit être noté qu'une dose intraveineuse de 8 mg/kg produit une exposition au voriconazole environ 2 fois supérieure à une dose de 9 mg/kg par voie orale.

Ces recommandations posologiques par voie orale chez l'enfant reposent sur des études au cours desquelles le voriconazole était administré sous forme de poudre pour suspension buvable. La bioéquivalence entre la poudre pour suspension buvable et les comprimés n'a pas été étudiée parmi la population pédiatrique. Compte tenu du temps de transit gastro-intestinal supposé limité chez les patients pédiatriques, l'absorption des comprimés peut être différente chez les enfants par rapport aux patients adultes. Il est donc recommandé d'utiliser la forme de suspension buvable chez les enfants âgés de 2 à moins de 12 ans.

Tous les autres adolescents (12 à 14 ans et ≥ 50 kg ; 15 à 17 ans, quel que soit leur poids)
Le voriconazole doit être dosé de la même manière que chez les adultes.

Adaptation de la posologie (Enfants [2 à moins de 12 ans] et jeunes adolescents de poids faible [12 à 14 ans et < 50 kg])
Si la réponse du patient au traitement n'est pas adaptée, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg/kg était utilisée au départ). Si les patients ne sont pas en mesure de tolérer le traitement, la dose devra être réduite par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg/kg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée au départ).

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

<u>Prophylaxie chez les adultes et les enfants</u>
La prophylaxie doit être instaurée le jour de la greffe et peut être administrée pendant un maximum de 100 jours.
La prophylaxie doit être aussi courte que possible en fonction du risque de développer une infection fongique invasive (IFI), telle qu'une neutropénie ou une immunosuppression. La durée maximale de la prophylaxie sera de 180 jours après la greffe, en cas d'immunosuppression persistante ou de maladie du greffon contre l'hôte (voir rubrique 5.1).

Posologie
La posologie recommandée pour la prophylaxie est la même que celle qui est recommandée pour le traitement dans chaque groupe d'âge respectif.
Voir les tableaux de traitement ci-dessus.

Durée de la prophylaxie
La sécurité et l'efficacité du voriconazole utilisé pendant plus de 180 jours n'ont pas été étudiées de manière adéquate dans le cadre des essais cliniques.
L'utilisation du voriconazole dans la prophylaxie pendant plus de 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les instructions suivantes s'appliquent tant au traitement qu'à la prophylaxie
Adaptation de la posologie
Pour une utilisation prophylactique, l'adaptation de la posologie n'est pas recommandée en cas de manque d'efficacité ou de développement d'effets indésirables liés au traitement. En cas d'effets indésirables liés au traitement, l'interruption du voriconazole et l'utilisation d'autres agents antifongiques doivent être envisagées (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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

L'administration concomitante du voriconazole et de la rifabutine devra, si possible, être évitée. Cependant, si l'association est absolument nécessaire, la dose d'entretien du voriconazole pourra être augmentée de 200 à 350 mg par voie orale, deux fois par jour (de 100 à 200 mg par voie orale, deux fois par jour, chez les patients de moins de 40 kg), voir rubriques 4.4 et 4.5.

L'éfavirenz pourra être administré en concomitance avec le voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et que la dose d'éfavirenz est réduite de 50 % ; c.-à-d. à 300 mg, une fois par jour. Au moment de l'arrêt du traitement par voriconazole, la posologie initiale d'éfavirenz devra être rétablie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

Insuffisance rénale
La pharmacocinétique du voriconazole administré par voie orale n'est pas affectée en cas d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'administration par voie orale chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubrique 5.2).

Le voriconazole est hémodialysé selon une clairance de 121 ml/min. La quantité de voriconazole éliminée par une séance d'hémodialyse de 4 heures n'est pas suffisante pour justifier une adaptation de la posologie.

Insuffisance hépatique
Il est recommandé d'utiliser les doses de charge standard, mais de diviser par deux la dose d'entretien chez les patients présentant une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) recevant du voriconazole (voir rubrique 5.2).

Voriconazol Sandoz n'a pas été étudié chez les patients présentant une cirrhose hépatique chronique sévère (Child-Pugh C).

Les données sur la sécurité du voriconazole chez les patients dont les résultats des tests de la fonction hépatique sont anormaux (aspartate aminotransférase [AST], alanine aminotransférase [ALT], phosphatase alcaline [PAL] ou bilirubine totale 5 fois supérieure à la limite maximale habituelle).

Voriconazol Sandoz a été associé à des élévations des résultats du bilan hépatique et à des signes cliniques de lésion du foie, comme l'ictère, et ne doit être utilisé chez les patients atteints

d'insuffisance hépatique sévère que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité du médicament (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Voriconazol Sandoz chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 et 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration
Les comprimés pelliculés de Voriconazol Sandoz doivent être administrés au moins une heure avant ou une heure après un repas.

4.3 Contre-indications

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

La liste des médicaments susceptibles d'induire une interaction figurant dans cette rubrique et à la rubrique 4.5 est fournie à titre indicatif et n'est pas considérée comme une liste exhaustive de tous les médicaments potentiellement contre-indiqués.

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) :

- Terfénadine
- Astémizole
- Cisapride
- Pimozide
- Lurasidone
- Quinidine
- Ivabradine
- Ergot de seigle (par ex. ergotamine, dihydroergotamine)
- Sirolimus
- Naloxegol
- Tolvaptan
- Finérenone
- Éplérénone
- Voclosporine
- 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 simultanée de rifampicine, carbamazépine, les barbituriques d'action longue par ex. phénobarbital et le millepertuis (voir rubrique 4.5).

- Efavirenz :
  L'administration simultanée de dose standard de voriconazole et de doses d'éfavirenz de 400 mg ou plus, 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'éfavirenz, voir rubrique 4.4.

- Ritonavir :
  Administration simultanée de ritonavir à haute dose (400 mg ou 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
Il convient d'être prudent lors de la prescription de Voriconazol Sandoz chez les patients présentant une hypersensibilité à d'autres azolés (voir aussi rubrique 4.8).

Système cardiovasculaire
Le voriconazole a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés chez les patients prenant du voriconazole et présentant des facteurs de risque potentiellement contributifs, comme des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, de cardiomyopathie, d'hypokaliémie et la prise de médicaments concomitants. Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant des affections aux effets potentiellement proarythmiques, telles que :

- Allongement congénital ou acquis de l'intervalle QTc
- Cardiomyopathie, notamment en présence d'insuffisance cardiaque
- Bradycardie sinusale
- Arythmies symptomatiques préexistantes
- Médicament concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc. Les perturbations électrolytiques comme l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et pendant le traitement par voriconazole (voir rubrique 4.2). Une étude a évalué chez des volontaires sains l'effet sur l'intervalle QTc de doses uniques de voriconazole allant jusqu'à 4 fois la dose journalière habituelle. Aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant le seuil de 500 ms, valeur pouvant être cliniquement significative (voir rubrique 5.1).

Toxicité hépatique
Les essais cliniques ont permis d'observer des cas peu fréquents de réactions hépatiques graves au cours du traitement par voriconazole (notamment hépatite clinique, cholestase et insuffisance hépatique fulminante, pouvant aller jusqu'à la mort). Les cas de réactions hépatiques ont été observés principalement chez les patients présentant d'autres affections médicales sous-jacentes graves (plus particulièrement des hémopathies malignes). Des réactions hépatiques transitoires, incluant l'hépatite et l'ictère, ont été signalées parmi les patients ne présentant pas d'autres facteurs de risque identifiables. Les troubles de la fonction hépatique ont généralement été réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction hépatique
Les patients recevant Voriconazol Sandoz doivent être étroitement surveillés pour détecter toute toxicité hépatique. La prise en charge clinique du patient doit inclure l'évaluation de la fonction hépatique par des analyses réalisées en laboratoire (en particulier en évaluant les taux d'AST et d'ALT) au début du traitement par Voriconazol Sandoz et au moins toutes les semaines au cours du premier mois de traitement. La durée du traitement doit être aussi courte que possible ; cependant, si, à la suite de l'évaluation du rapport bénéfice-risque, le traitement est poursuivi (voir rubrique 4.2), la fréquence de suivi pourra être diminuée à une fois par mois, si aucun changement des résultats des tests de la fonction hépatique n'est observé.

En cas d'élévation significative des tests de la fonction hépatique, le traitement par Voriconazol Sandoz doit être interrompu, à moins que l'évaluation médicale du rapport bénéfice-risque du traitement ne justifie sa poursuite.

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

Effets indésirables dermatologiques sévères

- Phototoxicité
  Par ailleurs, voriconazole a été associé à des cas de phototoxicité, y compris des réactions comme des éphélides, un lentigo et une kératose actinique, et de pseudoporphyrie. 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 aux enfants, d'éviter de s'exposer à la lumière directe du soleil au cours du traitement par voriconazole et de recourir à des mesures de protection, telles que le port de vêtements ou l'utilisation d'écran solaire, avec un indice de protection (IP) élevé avec un indice de protection (IP) élevé.

- Carcinome épidermoïde de la peau (CEC)
  Des cas de carcinome épidermoïde de la peau (CEC) (y compris CEC *in situ* ou maladie de Bowen) ont été observés chez les patients ; certains d'entre eux ayant rapporté des antécédents de réactions phototoxiques. En cas de réactions phototoxiques, un avis pluridisciplinaire doit être demandé, l'arrêt du voriconazole et l'utilisation d'autres agents antifongiques doivent être envisagés, et le patient doit être adressé à un dermatologue. Cependant, si le voriconazole est continué, un examen dermatologique devra être réalisé de façon systématique et régulière afin de permettre le dépistage et la prise en charge des lésions précancéreuses de manière anticipée. La prise de voriconazole devra être interrompue si des lésions cutanées précancéreuses ou des carcinomes épidermoïdes cutanés sont observés (voir plus loin la rubrique Traitement de longue durée).

- Effets indésirables dermatologiques sévères
  Des réactions cutanées sévères (RCS), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, pouvant menacer le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées avec l'utilisation du voriconazole. En cas d'apparition d'une éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et le traitement par voriconazole doit être interrompu si les lésions progressent.

Événements surrénaliens

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 de longue durée par voriconazole et corticoïdes (y compris les corticoïdes inhalés, par ex., budésonide, et les corticoïdes administrés par voie intranasale) doivent être étroitement surveillés pour détecter une atteinte de la fonction de la corticosurrénale tant durant le traitement que lorsque le voriconazole est arrêté (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 de longue durée

Une exposition prolongée (traitement ou prophylaxie), pendant plus de 180 jours (6 mois), nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque et les médecins doivent donc envisager de limiter l'exposition à voriconazole (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Carcinome épidermoïde de la peau (CEC) (y compris CEC *in situ* ou maladie de Bowen) a été rapporté en association avec un traitement de longue durée au voriconazole (voir rubrique 4.8).

Des cas de périostite non infectieuse associée à une élévation des taux de phosphatase alcaline et de fluorures ont été observés chez les patients transplantés. Si un patient développe une douleur squelettique et que le bilan radiologique est compatible avec une périostite, l'arrêt de Voriconazol Sandoz doit être envisagé après avis pluridisciplinaire (voir rubrique 4.8).

Effets indésirables visuels
Des effets indésirables visuels prolongés ont été signalés, incluant vision trouble, névrite optique et œdème papillaire (voir rubrique 4.8).

Effets indésirables rénaux
Une insuffisance rénale aiguë a été constatée chez les patients gravement malades soumis à des traitements par Voriconazol Sandoz. Les patients traités par voriconazole sont susceptibles de prendre simultanément des médicaments néphrotoxiques et d'avoir des affections concomitantes pouvant entraîner une diminution 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 un bilan avec analyses de laboratoire, notamment la mesure de la créatinine sérique.

Surveillance de la fonction pancréatique
Les patients, en particulier les enfants, présentant des facteurs de risque de pancréatite aiguë (par ex. chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH]) doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Voriconazol Sandoz. La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique est à envisager dans cette situation clinique.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité parmi les patients pédiatriques de moins de 2 ans n'ont pas été établies (voir rubriques 4.8 et 5.1). Le voriconazole est indiqué chez les enfants âgés de 2 ans ou plus. Une fréquence plus importante d'élévation des taux d'enzymes hépatiques a été observée au sein de la population pédiatrique (voir rubrique 4.8). La fonction hépatique doit être surveillée aussi bien chez les enfants que chez les adultes. La biodisponibilité orale peut être limitée chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans souffrant de malabsorption et présentant un poids très faible pour leur âge. Dans ce cas, l'administration de voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

- Effets indésirables dermatologiques sévères (y compris CEC)
  La fréquence des réactions associées à une phototoxicité est plus élevée au sein de la population pédiatrique. L'évolution vers un CEC ayant été rapporté, des mesures strictes en matière de photoprotection devront être prises au sein de cette population de patients. Chez les enfants présentant des signes de photovieillissement, par ex. des lentigines ou des éphélides, il sera recommandé d'éviter toute exposition au soleil et de veiller à ce qu'ils soient suivis par un dermatologue, même après l'arrêt du traitement.

Prophylaxie
En cas d'effets indésirables liés au traitement (par ex. hépatoxicité, réactions cutanées graves, y compris des problèmes de phototoxicité et des CEC, troubles visuels prolongés et périostite), l'arrêt du voriconazole et l'utilisation d'autres agents antifongiques devront être pris en considération.

Phénytoïne (substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450)
Une surveillance étroite des concentrations de phénytoïne est recommandée en cas d'administration concomitante de voriconazole. L'utilisation simultanée de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée sauf si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques (voir rubrique 4.5).

Éfavirenz (inducteur du CYP450 ; substrat et inhibiteur du CYP3A4)
Si le voriconazole est administré simultanément à l'éfavirenz, la dose de voriconazole doit être augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et la dose d'éfavirenz doit être diminuée à 300 mg par 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)
Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (par ex. l'uvéite) est recommandée en cas d'administration simultanée de rifabutine et de voriconazole. L'utilisation concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques (voir rubrique 4.5).

Ritonavir (inducteur puissant du CYP450 ; substrat et inhibiteur du CYP3A4)
L'administration simultanée du voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée sauf si l'évaluation du rapport bénéfice-risque chez le patient justifie l'utilisation du voriconazole (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Évérolimus (substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P)
L'administration conjointe de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée, car le voriconazole devrait augmenter de manière significative les concentrations d'évérolimus. Les données actuelles sont insuffisantes pour donner lieu à des recommandations posologiques dans cette situation (voir rubrique 4.5).

Méthadone (substrat du CYP3A4)
Lors de l'administration concomitante de méthadone et de voriconazole, il est recommandé de surveiller fréquemment l'apparition d'effets indésirables et de la toxicité liés à la méthadone, en particulier l'allongement de l'intervalle QTc, car les concentrations de méthadone augmentent après administration conjointe de voriconazole. Il peut être nécessaire de réduire la posologie de la méthadone (voir rubrique 4.5).

Opiacés d'action rapide (substrats du CYP3A4)
La réduction de la posologie doit être envisagée pour l'alfentanil, le fentanyl et les autres opiacés d'action rapide à structure similaire à celle de l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (comme le sufentanil), en cas d'administration concomitante de voriconazole (voir rubrique 4.5). La durée de la demi-vie de l'alfentanil est multipliée par 4 lors de son administration conjointe avec le voriconazole et une étude indépendante publiée a montré que l'utilisation simultanée du voriconazole et du fentanyl augmentait l'$ASC_{0-\infty}$ moyenne du fentanyl. Il peut donc s'avérer nécessaire de surveiller fréquemment l'apparition d'effets indésirables associés aux opiacés (notamment en prolongeant la période de surveillance respiratoire).

Opiacés à action prolongée (substrats du CYP3A4)

La réduction de la posologie d'oxycodone et d'autres opiacés à action prolongée métabolisés par le CYP3A4 (par ex. l'hydrocodone) doit être envisagée en cas d'administration concomitante de voriconazole. Une surveillance fréquente de l'apparition d'effets indésirables associés aux opiacés peut être requise (voir rubrique 4.5).

Fluconazole (inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4)
L'administration simultanée du voriconazole par voie orale et du fluconazole par voie orale a donné lieu à une augmentation significative de la C_{max} et de l'ASC_{τ} du voriconazole chez les sujets sains. La réduction de dose ou de fréquence du voriconazole et du fluconazole qui pourrait permettre d'éliminer cet effet n'a pas été déterminée. Il est recommandé de surveiller l'apparition d'effets indésirables associés au voriconazole s'il est administré à la suite du fluconazole (voir rubrique 4.5).

Voriconazol Sandoz contient du lactose et du sodium
Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé. Les patients suivant un régime hyposodé doivent être informés que ce médicament 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, dont il inhibe l'activité. Les inhibiteurs ou inducteurs de ces isoenzymes peuvent respectivement augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de voriconazole, tandis que le voriconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du CYP450, en particulier les substances métabolisées par le CYP3A4 car le voriconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 même si l'augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) dépend du substrat (voir le tableau ci-dessous).

Sauf indication contraire, les études d'interactions médicamenteuses ont été menées chez des hommes adultes sains au moyen d'administrations multiples de 200 mg de voriconazole par voie orale deux fois par jour jusqu'à atteindre un état d'équilibre. Ces résultats sont également applicables aux autres populations et modes d'administration.

Le voriconazole doit être administré avec précaution chez les patients prenant simultanément des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. S'il est également possible que le voriconazole augmente les concentrations plasmatiques de substances métabolisées par les isoenzymes du CYP3A4 (c'est-à-dire certains antihistaminiques, la quinidine, le cisapride, le pimozide et l'ivabradine), son administration concomitante est contre-indiquée (voir ci-dessous et rubrique 4.3).

Tableau des interactions
Les interactions entre le voriconazole et les autres médicaments sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (QD = une fois par jour ; BID = deux fois par jour, TID = trois fois par jour et ND = non déterminé) par classe thérapeutique. Pour chaque paramètre pharmacocinétique, le sens de la flèche repose sur un intervalle de confiance à 90 % pour le ratio de la moyenne géométrique, compris (↔), inférieur (↓) ou supérieur (↑) à la plage 80-125 %. L'astérisque (*) indique une interaction réciproque. ASC_{τ}, ASC_t et $ASC_{0-\infty}$ représentent respectivement l'aire sous la courbe sur un intervalle de dosage, l'aire sous la courbe du temps zéro au point de mesure détectable et l'aire sous la courbe du temps zéro à l'infini.

La liste des médicaments figurant dans le tableau est fournie à titre indicatif et n'est pas considérée comme une liste exhaustive de tous les médicaments potentiellement contre-indiqués ou susceptibles d'interagir avec le voriconazole.

Médicament	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations concernant l'administration simultanée**
Antiacides		
Cimétidine (400 mg BID) *[inhibiteur non spécifique du CYP450 et augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} ↑ 18 % Voriconazole ASCτ ↑ 23 %	Aucune adaptation posologique
Oméprazole (40 mg QD)* *[inhibiteur du CYP2C19 ; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]*	Oméprazole C_{max} ↑ 116 % Oméprazole ASCτ ↑ 280 % Voriconazole C_{max} ↑ 15 % Voriconazole ASCτ ↑ 41 % D'autres inhibiteurs de la pompe à protons, substrats du CYP2C19, peuvent également être inhibés par le voriconazole et entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	Aucune adaptation de la posologie du voriconazole n'est recommandée. Lorsqu'un traitement par voriconazole est instauré chez les patients 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 BID) *[augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} et ASC_{τ} ↔	Aucune adaptation posologique
Antiarythmiques		
Digoxine (0,25 mg QD) *[substrat de la glycoprotéine P]*	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique
Quinidine *[substrat du CYP3A4]*	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 *[inducteur du CYP450]*	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 ex. 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 QD) Érythromycine (1 g BID) *[inhibiteur du CYP3A4]*	 Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} et ASCτ ↔ L'effet du voriconazole sur l'érythromycine ou l'azithromycine est inconnu.	Aucune adaptation posologique
Rifabutine		L'administration concomitante de

Médicament	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations concernant l'administration simultanée**
[inducteur puissant du CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (administrée avec 350 mg de voriconazole BID)* 300 mg QD (administrée avec 400 mg de voriconazole BID)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 69% Voriconazole ASCτ ↓ 78% Comparativement à 200 mg de voriconazole BID, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole ASCτ ↓ 32% Rifabutine C_{max} ↑ 195% Rifabutine ASCτ ↑ 331% Comparativement à 200 mg de voriconazole BID, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole ASCτ ↑ 87%	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 BID ou de 200 mg à 350 mg par voie orale BID (100 mg à 200 mg par voie orale BID chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2). Une surveillance étroite de la numération de formule sanguine et des effets indésirables liés à la rifabutine (par ex., uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole.
Rifampicine (600 mg QD) *[inducteur puissant du CYP450]*	Voriconazole C_{max} ↓ 93% Voriconazole ASCτ ↓ 96%	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Agents anticancéreux		
Glasdégib *[substrat du CYP3A4]*	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 *[substrat du CYP3A4]*	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 (pseudotumeur cérébrale, 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) *[substrats du CYP3A4]*	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 *[substrat du CYP3A]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques de	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).

Médicament	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration simultanée
	vénétoclax.	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) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche et de provoquer une neurotoxicité.	Une réduction de la posologie des alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.
Anticoagulants		
Warfarine (30 mg en dose unique, administrée avec 300 mg de voriconazole BID) *[substrat du CYP2C9]* Autres coumarines orales (notamment, liste non exhaustive : phénprocoumone, acénocoumarol) *[substrats des CYP2C9 et CYP3A4]*	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) *[inducteurs puissants du CYP450]*	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 *[substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (administrée avec 400 mg de voriconazole BID)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 49% Voriconazole ASCτ ↓ 69% Phénytoïne C_{max} ↑ 67% Phénytoïne ASCτ ↑ 81% Comparativement à 200 mg de voriconazole BID, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole ASCτ ↑ 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 BID par voie intraveineuse ou de 200 mg à 400 mg par voie orale BID (ou de 100 mg à 200 mg par voie orale BID chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2).

Médicament	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration simultanée
Antidiabétiques		
Sulfonylurées (notamment, liste non exhaustive : tolbutamide, glipizide, glyburide) *[substrats du CYP2C9]*	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 QD) *[inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57% Voriconazole ASCτ ↑ 79% Fluconazole C_{max} ND Fluconazole ASCτ ND	La réduction de la dose et/ou de la fréquence 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 administré à la suite du fluconazole.
Antihistaminiques		
Astémizole *[substrat du CYP3A4]*	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 *[substrat du CYP3A4]*	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 TID) *[inhibiteur et substrat du CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique
Ritonavir (inhibiteur de la protéase) *[inducteur puissant du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]* Dose élevée (400 mg BID)	Ritonavir C_{max} et ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66% Voriconazole ASCτ ↓ 82%	L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose élevée (400 mg et plus BID) est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).
Dose faible (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir ASCτ ↓ 13% Voriconazole C_{max} ↓ 24%	L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg BID) doit

Médicament	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations concernant l'administration simultanée**
	Voriconazole ASCτ ↓ 39%	être évitée, sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.
Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (notamment, liste non exhaustive : saquinavir, amprénavir et nelfinavir)* *[substrats et inhibiteurs du CYP3A4]*	Aucune étude clinique n'a été menée sur le sujet. Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole pouvait inhiber le 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.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.
Éfavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) *[inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]* Éfavirenz 400 mg QD, administré avec 200 mg de voriconazole BID*	 Éfavirenz C_{max} ↑ 38 % Éfavirenz ASCτ ↑ 44 % Voriconazole C_{max} ↓ 61 % Voriconazole ASCτ ↓ 77 %	 L'utilisation de doses standard de voriconazole avec des doses de 400 mg d'éfavirenz, QD ou plus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).
Éfavirenz 300 mg QD, administré avec 400 mg de voriconazole BID*	Comparé à l'éfavirenz 600 mg QD, Éfavirenz C_{max} ↔ Éfavirenz ASCτ ↑ 17 % Comparé au voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 23 % Voriconazole ASCτ ↓ 7 %	Le voriconazole peut être administré en même temps que l'éfavirenz si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée jusqu'à 400 mg BID et que la dose d'éfavirenz est diminuée à 300 mg QD. À l'arrêt du traitement par voriconazole, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubrique 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 *in vitro* 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	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)

Médicament	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration simultanée
	concentrations plasmatiques de la lurasidone.	
Pimozide *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
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) Midazolam (7,5 mg par voie orale en dose unique) Autres benzodiazépines (notamment, liste non exhaustive : triazolam, alprazolam)	D'après la publication d'une étude indépendante, Midazolam $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 fois D'après la publication d'une étude indépendante, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 fois Midazolam $ASC_{0-\infty}$ ↑ 10,3fois Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et d'induire un effet sédatif prolongé.	Une réduction de la dose des benzodiazépines doit être envisagée.
Agents cardiovasculaires		
Ivabradine *[substrat 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		

Médicament	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations concernant l'administration simultanée**
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (notamment, liste non exhaustive : ergotamine et dihydroergotamine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle et d'entraîner un ergotisme.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Agents de la motilité gastro-intestinale		
Cisapride *[substrat du CYP3A4]*	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 *[inducteur du CYP450 ; inducteur de la glycoprotéine P]* 300 mg TID (administré avec une dose unique de 400 mg de voriconazole)	D'après la publication d'une étude indépendante, Voriconazole $ASC_{0-\infty}$ ↓ 59^%	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Immunosuppresseurs		
[substrats du CYP3A4]		
Sirolimus (dose unique de 2 mg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 fois Sirolimus $ASC_{0-\infty}$ ↑ 11 fois	L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).
Évérolimus *[également substrat de la glycoprotéine p]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques d'évérolimus.	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).
Ciclosporine (chez des transplantés rénaux stables, recevant un traitement chronique par ciclosporine)	Ciclosporine C_{max} ↑ 13 % Ciclosporine ASCτ ↑ 70 %	Lorsqu'un traitement par voriconazole est instauré chez des patients 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. Quand le traitement par voriconazole est arrêté, les concentrations de ciclosporine doivent être étroitement

Médicament	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration simultanée
Tacrolimus (dose unique de 0,1 mg/kg)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117 % Tacrolimus ASC_t ↑ 221 %	surveillées et la dose augmentée si nécessaire. Lorsqu'un traitement par voriconazole est instauré chez des patients 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. Quand le traitement par voriconazole est arrêté, les concentrations de tacrolimus doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.
Voclosporine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques de voclosporine.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Acide mycophénolique (dose unique de 1 g) *[substrat de l'UDP glucuronyl transférase]*	Acide mycophénolique C_{max} ↔ Acide mycophénolique ASC_t ↔	Aucune adaptation posologique
Agents hypolipémiants/inhibiteurs de la HMG-CoA réductase		
Statines (par ex., lovastatine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, 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)		
Finérénone *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques de finérénone.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Éplérénone *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)

Médicament	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration simultanée
	concentrations plasmatiques d'éplérénone.	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		
[substrats du CYP2C9] Ibuprofène (dose unique de 400 mg) Diclofénac (dose unique de 50 mg)	 S-Ibuprofène C_{max} ↑ 20 % S-Ibuprofène $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diclofénac C_{max} ↑ 114 % Diclofénac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 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.
Opioïdes		
Opiacés d'action longue *[substrats du CYP3A4]* Oxycodone (dose unique de 10 mg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Oxycodone C_{max} ↑ 1,7 fois Oxycodone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 fois	Une réduction de la posologie de l'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par le CYP3A4 (par ex., hydrocodone) doit être envisagée. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire.
Méthadone (32-100 mg QD) *[substrat du CYP3A4]*	R-méthadone (active) C_{max} ↑ 31% R-méthadone (active) ASC_{τ} ↑ 47% S-méthadone C_{max} ↑ 65% S-méthadone ASC_{τ} ↑ 103%	Une surveillance fréquente des 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 $ASC_{0-\infty}$ ↑ 6 fois D'après la publication d'une étude indépendante, Fentanyl $ASC_{0-\infty}$ ↑ 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 ex., 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		
Naloxégol *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques du naloxégol.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Contraceptifs oraux		
Contraceptifs oraux* *[substrat du CYP3A4 ; inhibiteur du CYP2C19]*	Éthinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Éthinylestradiol ASC_{τ} ↑ 61 % Noréthistérone C_{max} ↑ 15 %	La surveillance de l'apparition des effets indésirables liés aux contraceptifs oraux, outre ceux

Médicament	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration simultanée
Noréthistérone/éthinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Noréthistérone ASCτ ↑ 53 % Voriconazole C_{max} ↑ 14 % Voriconazole ASCτ ↑ 46 %	liés au voriconazole, est recommandée.
Stéroïdes		
Corticoïdes Prednisolone (dose unique de 60 mg) *[substrat du CYP3A4]*	Prednisolone C_{max} ↑ 11 % Prednisolone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Aucune adaptation posologique. Les patients sous traitement de longue durée par voriconazole et corticoïdes (y compris les corticoïdes inhalés, par ex., budésonide, et les corticoïdes administrés par voie intranasale) doivent être étroitement surveillés pour détecter une atteinte de la fonction de la corticosurrénale tant durant le traitement que lorsque le voriconazole est arrêté (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 significativement les concentrations plasmatiques du tolvaptan.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Aucune donnée pertinente sur l'utilisation de Voriconazol Sandoz chez la femme enceinte, n'est disponible.

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

Voriconazol Sandoz ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si les bénéfices escomptés pour la mère sont largement supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus.

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent absolument 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 dès l'instauration du traitement par Voriconazol Sandoz.

Fertilité
Lors d'une étude sur l'animal, aucune perturbation de la fertilité n'a été mise en évidence chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

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

Voriconazol Sandoz 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 ou une exacerbation de l'acuité visuelle ou une photophobie. Les patients doivent éviter les activités potentiellement dangereuses, comme conduire ou utiliser des machines, s'ils présentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Le profil de sécurité du voriconazole chez les adultes repose sur une base de données de sécurité intégrée comptant plus de 2000 sujets (dont 1 603 patients adultes issus d'essais thérapeutiques) et 270 adultes supplémentaires issus d'essais prophylactiques. Elle constitue une population hétérogène, comprenant des patients atteints d'hémopathies malignes, des patients infectés par le VIH avec candidose œsophagienne et infections fongiques réfractaires, des patients non neutropéniques avec candidémie ou aspergillose et des volontaires sains.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les troubles de la vision, la pyrexie, l'éruption cutanée, les vomissements, les nausées, les diarrhées, les céphalées, l'œdème périphérique, les résultats anormaux des tests de la fonction hépatique, la détresse respiratoire et les douleurs abdominales.

Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Aucune différence cliniquement significative n'a été constatée lors de l'analyse des données de sécurité en fonction de l'âge, du groupe ethnique ou du sexe.

Tableau récapitulatif des effets indésirables
Le tableau ci-dessous récapitule tous les effets indésirables ayant un lien de causalité possible et leurs fréquences chez 1 873 adultes issus d'essais thérapeutiques (1 603) et 270 adultes issus d'essais prophylactiques, car la majorité des études ont été réalisées en ouvert, et ceux-ci sont classés par classe de systèmes d'organes.

Les catégories de fréquence sont définies ainsi : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100) ; rare (≥1/10 000 à <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Effets indésirables constatés chez les personnes traitées par voriconazole :

Classe de systèmes d'organes	**Effets indésirables**
Infections et infestations	
Fréquent	Sinusite
Peu fréquent	Colite pseudomembraneuse
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquent	Carcinome épidermoïde cutané (y compris CEC *in situ* ou maladie de Bowen)*,**
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Agranulocytose[1], pancytopénie, thrombocytopénie[2], leucopénie, anémie
Peu fréquent	Insuffisance médullaire, lymphadénopathie, éosinophilie
Rare	Coagulation intravasculaire disséminée

Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Rare	Réaction anaphylactoïde
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Insuffisance surrénale, hypothyroïdie
Rare	Hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Œdème périphérique
Fréquent	Hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, hallucinations, anxiété, insomnie, agitation, état confusionnel
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Convulsion, tremblements, paresthésie, hypertonie[3], somnolence, syncope, vertiges
Peu fréquent	Œdème cérébral, encéphalopathie[4], troubles extrapyramidaux[5], neuropathie périphérique, ataxie, hypoesthésie, dysgueusie
Rare	Encéphalopathie hépatique, syndrome de Guillain-Barré, nystagmus
Affections oculaires	
Très fréquent	Déficience visuelle[6]
Fréquent	Hémorragie rétinienne
Peu fréquent	Crise oculogyre, maladie du nerf optique[7], œdème papillaire[8], sclérite, blépharite, diplopie
Rare	Atrophie optique, opacité cornéenne
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Hypoacousie, vertiges, tintement ou bourdonnement dans les oreilles
Affections cardiaques	
Fréquent	Arythmie supraventriculaire, tachycardie, bradycardie
Peu fréquent	Fibrillation ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme
Rare	Torsades de pointes, bloc atrioventriculaire complet, bloc de branche, rythme nodal
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension, phlébite
Peu fréquent	Thrombophlébite, lymphangite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Détresse respiratoire[9]
Fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent	Dyspepsie, constipation, chéilite, gingivite
Peu fréquent	Pancréatite, duodénite, glossite, œdème de la langue, gastroentérite, péritonite
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Résultats anormaux des tests de la fonction hépatique
Fréquent	Jaunisse, jaunisse cholestatique, hépatite[10]
Peu fréquent	Insuffisance hépatique, hépatomégalie, cholécystite, lithiase biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée
Fréquent	Dermatite exfoliative, éruption maculo-papuleuse, prurit, alopécie, érythème, phototoxicité**
Peu fréquent	Syndrome de Stevens-Johnson[8], urticaire, dermatite allergique, éruption maculeuse, éruption papuleuse, purpura, eczéma
Rare	Nécrolyse épidermique toxique[8], érythème polymorphe, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques[8], angioœdème, psoriasis, kératose actinique*, pseudoporphyrie, érythème d'origine médicamenteuse
Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux cutané*, éphélides*, lentigo*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Dorsalgie
Peu fréquent	Arthrite, périostite*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie
Peu fréquent	Nécrose tubulaire rénale, protéinurie, néphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquent	Douleur thoracique, œdème facial[11], asthénie, frissons
Peu fréquent	Syndrome grippal
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la créatinine sérique
Peu fréquent	Augmentation de l'urée sérique, augmentation du cholestérol sérique

*Effets indésirables identifiés lors de l'utilisation du médicament après sa mise sur le marché
**La catégorie de fréquence est basée sur une étude observationnelle utilisant des données en conditions réelles provenant de sources de données secondaires en Suède
1 Y compris une neutropénie fébrile et une neutropénie
2 Y compris un purpura thrombopénique immunologique
3 Y compris une raideur de la nuque et une tétanie
4 Y compris une encéphalopathie hypoxique ischémique et une encéphalopathie métabolique
5 Y compris une acathisie et un parkinsonisme
6 Voir paragraphe « Troubles visuels » dans la rubrique 4.8
7 Une névrite optique prolongée a été rapportée suite à la commercialisation du produit. Voir rubrique 4.4.
8 Voir rubrique 4.4.
9 Y compris une dyspnée et une dyspnée d'effort

10 Y compris une lésion hépatique induite par le médicament, une hépatite toxique, une lésion hépatocellulaire et une hépatoxicité
11 Y compris un œdème périorbitaire, un œdème de la lèvre et un œdème buccal

Description de certains effets indésirables

Troubles visuels
Lors des essais cliniques, les troubles visuels (y compris une vision trouble, une photophobie, une chloropsie, une chromatopsie, un daltonisme, une cyanopsie, une affection oculaire, une perception de halos, une cécité nocturne, une oscillopsie, une photopsie, un scotome scintillant, une baisse de l'acuité visuelle, une brillance visuelle, une perte d'une partie du champ visuel, des corps flottants du vitré et une xanthopsie) liés au voriconazole étaient très fréquents. Ces troubles visuels étaient transitoires et totalement réversibles, disparaissant spontanément pour la majorité d'entre eux dans les 60 minutes et aucun effet visuel à long terme cliniquement significatif n'a été observé. Ces effets indésirables se sont montrés atténués par l'administration répétée du voriconazole. Les troubles visuels étaient généralement d'intensité légère, ont rarement entraîné l'arrêt du traitement et n'ont pas été associés à des séquelles à long terme. Les troubles visuels peuvent s'associer à des concentrations plasmatiques et/ou à des doses plutôt élevées.

Le mécanisme d'action est inconnu, bien que le site d'action soit probablement dans la rétine. Lors d'une étude incluant des volontaires sains visant à évaluer l'impact du voriconazole sur la fonction rétinienne, le voriconazole a provoqué une diminution de l'amplitude de l'onde de l'électrorétinogramme (ERG). L'ERG mesure les courants électriques de la rétine. Ses modifications n'ont pas évolué sur 29 jours de traitement et ont été totalement réversibles à l'arrêt du voriconazole.

Des cas d'effets indésirables visuels sur une période prolongée ont été rapportés lors de l'utilisation du médicament après sa commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions dermatologiques
Les réactions dermatologiques étaient très fréquentes chez les patients traités par voriconazole dans les essais cliniques, mais ces patients présentaient des maladies sous-jacentes graves et prenaient plusieurs médicaments en même temps. La majorité des éruptions cutanées étaient d'intensité légère à modérée. Dans de rares cas, les patients ont développé des réactions cutanées sévères (RCS), comprenant un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (peu fréquent), une nécrolyse épidermique toxique (NET) (rare), une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (rare) et un érythème polymorphe (rare) pendant le traitement sous Voriconazol Sandoz (voir rubrique 4.4).

En cas d'apparition d'une éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et le traitement par Voriconazol Sandoz doit être interrompu si les lésions progressent. Des réactions de photosensibilité, comme des éphélides, un lentigo et une kératose actinique, ont été observées, notamment pendant le traitement à long terme (voir rubrique 4.4).

Des cas de carcinomes épidermoïdes de la peau (y compris CEC *in situ* ou maladie de Bowen) ont été rapportés chez les patients traités par voriconazole sur le long terme ; le mécanisme n'a pas été établi (voir rubrique 4.4).

Tests de la fonction hépatique
L'incidence globale des élévations des transaminases > 3 x LSN (non nécessairement associées à un effet indésirable) dans le programme clinique du voriconazole était de 18,0 % (319/768) chez les adultes et 25,8 % (73/283) chez les enfants ayant reçu le voriconazole dans le cadre d'une utilisation thérapeutique ou prophylactique. Les résultats anormaux des tests de la fonction hépatique peuvent être associés à des concentrations plasmatiques et/ou à des doses plus élevées. La majorité des résultats anormaux des tests de la fonction hépatique sont revenus à la normale soit pendant le traitement sans adaptation de la posologie, soit après ajustement de la dose pouvant aller jusqu'à l'arrêt du traitement.

Le voriconazole a été associé à des cas de toxicité hépatique grave, chez les patients présentant d'autres maladies sous-jacentes graves. Il s'agit de cas d'ictère, d'hépatite et d'insuffisance hépatique ayant entraîné la mort (voir rubrique 4.4).

Prophylaxie
Dans le cadre d'une étude multicentrique, comparative, menée en ouvert et visant à comparer le voriconazole et l'itraconazole dans la prophylaxie primaire chez des adultes et des adolescents receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, sans antécédents d'IFI prouvée ou probable, l'arrêt définitif du voriconazole en raison d'effets indésirables a été rapporté chez 39,3 % des sujets, contre 39,6 % des sujets dans le bras traité par itraconazole. Les effets indésirables hépatiques apparus chez les patients sous traitement, ont conduit à une interruption définitive du médicament de l'étude chez 50 sujets (21,4 %) traités par voriconazole et chez 18 sujets (7,1 %) traités par itraconazole.

Population pédiatrique
La sécurité du voriconazole a été étudiée sur 288 patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans (169) et de 12 à moins de 18 ans (119) qui ont reçu le voriconazole dans le cadre d'un usage prophylactique (183) et thérapeutique (105) lors des essais cliniques. L'innocuité du voriconazole a également été étudiée chez 158 enfants supplémentaires âgés de 2 à moins de 12 ans dans le cadre de programmes d'usage compassionnel. Globalement, le profil d'innocuité du voriconazole dans la population pédiatrique était similaire à celui des adultes. Toutefois, une tendance à l'augmentation de la fréquence des élévations des enzymes hépatiques, signalées comme effets indésirables dans les essais cliniques, a été observée chez les enfants en comparaison avec les adultes (14,2 % d'élévations des transaminases chez les enfants contre 5,3 % chez les adultes). Les données obtenues depuis la commercialisation suggèrent que les réactions cutanées (notamment l'érythème) pourraient être plus fréquentes dans 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 (pour lesquels il n'était pas possible d'exclure un lien avec le voriconazole) ont été observés : réaction de photosensibilité (1), arythmie (1), pancréatite (1), augmentation de la bilirubine sérique (1), augmentation des enzymes hépatiques (1), éruption cutanée (1) et œdème papillaire (1).

Après commercialisation, des pancréatites ont été observées chez des enfants.

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 l'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

Lors des essais cliniques, 3 cas de surdosage accidentel ont été observés. Tous sont survenus chez des patients pédiatriques ayant reçu jusqu'à cinq fois la dose de voriconazole recommandée par voie intraveineuse. Une seule réaction indésirable de type photophobie, d'une durée de 10 minutes, a été rapportée.

Il n'existe pas d'antidote connu au voriconazole.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés, code ATC : J02AC03

Mécanisme d'action
Le voriconazole est un agent antifongique triazolé. Le mécanisme d'action principal du voriconazole repose sur l'inhibition de la déméthylation du 14 alpha-lanostérol médiée par le cytochrome P450 fongique, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. L'accumulation de 14 alpha-méthyl stérol est corrélée à la perte conséquente d'ergostérol dans la membrane de la cellule fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du voriconazole. Le voriconazole s'est avéré plus sélectif pour les enzymes du cytochrome P-450 fongique que pour différents systèmes enzymatiques du cytochrome P-450 mammifère.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique
Sur 10 études thérapeutiques, la médiane des concentrations plasmatiques moyennes et maximales par patient était de 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) respectivement. Aucune association positive entre les concentrations plasmatiques moyennes, maximales ou minimales de voriconazole et son efficacité n'a été mise en évidence lors des études thérapeutiques et cette relation n'a pas été étudiée dans le cadre d'essais prophylactiques.

Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des données d'essais cliniques ont identifié des associations positives entre les concentrations plasmatiques de voriconazole et les anomalies des tests de la fonction hépatique ainsi que les troubles visuels. L'adaptation de la posologie dans les essais prophylactiques n'a pas été étudiée.

Efficacité et sécurité cliniques
In vitro, le voriconazole présente une activité antifongique à large spectre, puissante contre les espèces de *Candida* (y compris les souches de *C. krusei* résistant au fluconazole et les souches résistantes de *C. glabrata* et *C. albicans*) et une activité fongicide contre toutes les espèces d'*Aspergillus* testées. Par ailleurs, le voriconazole montre une activité fongicide *in vitro* contre les pathogènes fongiques émergents, comme *Scedosporium* ou *Fusarium,* dont la sensibilité est limitée face aux agents antifongiques existants.

L'efficacité clinique du voriconazole, définie par une réponse partielle ou totale a été démontrée pour *Aspergillus* spp.*,* y compris *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans, Candida* spp.*,* y compris *C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis* et *C. tropicalis* et un certain nombre de *C. dubliniensis, C. inconspicua* et *C. guilliermondii,* et de *Scedosporium* spp., y compris *S. apiospermum, S. prolificans* et *Fusarium* spp.

Les autres infections fongiques traitées (souvent avec soit une réponse partielle, soit une réponse totale) comprenaient des cas isolés d'infections par *Alternaria* spp, *Blastomyces dermatitidis, Blastoschizomyces capitatus, Cladosporium* spp.*, Coccidioides immitis, Conidiobolus coronatus, Cryptococcus neoformans, Exserohilum rostratum, Exophiala spinifera, Fonsecaea pedrosoi, Madurella mycetomatis, Paecilomyces lilacinus,* par *Penicillium* spp., y compris de *P. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* et de *Trichosporon* spp.*,* y compris *T. beigelii.*

L'activité *in vitro* du voriconazole a été observée contre 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 allant de 0,05 à 2 µg/ml.

Son activité *in vitro* contre les pathogènes suivants a été démontrée, mais la signification clinique de ces données reste inconnue : *Curvularia* spp. et *Sporothrix* spp.

Valeurs critiques
Les échantillons destinés à la culture fongique et aux autres analyses de laboratoire nécessaires (sérologie, histopathologie) doivent être obtenus avant le traitement pour isoler et identifier les organismes pathogènes. Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des cultures et autres analyses de laboratoire, mais le traitement anti-infectieux doit être ajusté en conséquence dès que les résultats sont disponibles.

Les espèces les plus souvent impliquées dans les infections chez l'homme comprennent *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. glabrata* et *C. krusei*, toutes présentant une concentration minimale inhibitrice (CMI) de moins de 1 mg/l pour le voriconazole.

Toutefois, l'activité *in vitro* du voriconazole face aux espèces de *Candida* n'est pas uniforme. Plus spécifiquement, les CMI du voriconazole pour les isolats de *C. glabrata* résistant au fluconazole sont proportionnellement plus élevées que celles des isolats sensibles au fluconazole. Tout doit donc être tenté pour identifier l'espèce de *Candida*. Si un test de sensibilité antifongique est disponible, les résultats de la CMI peuvent être interprétés en utilisant les valeurs critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Seuils de sensibilité
Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* - EUCAST) pour le voriconazole et sont répertoriés ici : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Expérience clinique
Dans cette rubrique, le résultat positif est défini comme une réponse partielle ou totale.

Infections à *Aspergillus* – efficacité chez les patients atteints d'aspergillose de mauvais pronostic
Le voriconazole présente une activité fongicide *in vitro* contre *Aspergillus* spp. L'efficacité et le bénéfice en termes de survie du voriconazole par rapport à l'amphotéricine B conventionnelle dans le traitement primaire de l'aspergillose invasive aiguë ont été démontrés lors d'une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, incluant 277 patients immunodéprimés traités pendant 12 semaines. Le voriconazole a été administré en intraveineuse avec une dose de charge de 6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures, puis une dose d'entretien de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant au moins 7 jours. Le traitement pouvait alors être relayé par une forme orale selon une posologie de 200 mg toutes les 12 heures. La durée médiane du traitement par voriconazole IV était de 10 jours (plage de 2 à 85 jours). Après traitement par voriconazole IV, la durée médiane du traitement par voriconazole oral était de 76 jours (plage de 2 à 232 jours).

Une réponse globale satisfaisante (résolution totale ou partielle de tous les signes et symptômes associés et des anomalies radiographiques/bronchoscopiques présentes à l'inclusion) a été constatée chez 53 % des patients traités par voriconazole par rapport à 31 % des patients traités par le comparateur. Le taux de survie à 84 jours pour le voriconazole était statistiquement significativement plus élevé par rapport au comparateur et un bénéfice statistiquement et cliniquement significatif a été mis en évidence en faveur du voriconazole à la fois pour le temps de survie et pour le délai avant arrêt du traitement pour cause de toxicité.

Cette étude a confirmé les résultats issus d'une étude prospective antérieure qui avait mis en évidence un résultat positif chez les sujets présentant des facteurs de risque de mauvais pronostic, y compris la réaction du greffon contre l'hôte et, en particulier, les infections cérébrales (normalement associées à près de 100 % de mortalité).

Ces études incluaient des aspergilloses cérébrales, sinusales, pulmonaires et disséminées chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse et d'organe, ou atteints d'hémopathies malignes, de cancers et du SIDA.

Candidémies chez les patients non neutropéniques
L'efficacité du voriconazole comparé au traitement primaire de la candidémie par amphotéricine B suivie de fluconazole a été démontrée lors d'une étude comparative en ouvert. Elle a inclus 370 patients non neutropéniques (âgés de plus de 12 ans) atteints d'une candidémie documentée, dont 248 étaient traités par voriconazole. Pour 9 patients du groupe voriconazole et 5 patients du groupe amphotéricine B suivie de fluconazole, l'infection fongique était également documentée dans les tissus profonds. Les patients atteints d'insuffisance rénale ont été exclus de cette étude. La durée médiane du traitement était de 15 jours dans les deux bras de traitement. Dans l'analyse principale, la réponse positive évaluée en aveugle par un comité indépendant (Data Review Committee) par rapport au médicament de l'étude a été définie comme la résolution ou l'amélioration de tous les signes et symptômes cliniques d'infection avec l'élimination du *Candida* dans le sang et dans les sites d'infection du tissu profond 12 semaines après la fin du traitement (EOT, end of therapy). Les patients n'ayant pas eu d'évaluation 12 semaines après la fin du traitement ont été considérés comme des échecs. Dans cette analyse, une réponse positive a été observée chez 41 % des patients pour les deux bras de traitement.

Dans une analyse secondaire utilisant les évaluations du comité indépendant lors du dernier repère temporel évaluable (EOT ou 2, 6 ou 12 semaines après EOT), le voriconazole et le traitement par amphotéricine B suivie de fluconazole présentaient des taux de réponse positive respectifs de 65 % et 71 %.

L'évaluation par l'investigateur d'un résultat positif à chacun de ces repères temporels est présentée dans le tableau suivant.

Repère temporel	**Voriconazole (N=248)**	**Amphotéricine B → fluconazole (N=122)**
EOT	178 (72 %)	88 (72 %)
2 semaines après EOT	125 (50 %)	62 (51 %)
6 semaines après EOT	104 (42 %)	55 (45 %)
12 semaines après EOT	104 (42 %)	51 (42 %)

Infections réfractaires graves à *Candida*
L'étude a inclus 55 patients atteints d'infections systémiques graves réfractaires à *Candida* (comprenant des candidémies, des candidoses systémiques et autres formes invasives) pour qui un traitement antifongique antérieur, notamment par fluconazole, avait été inefficace. Une réponse positive a été constatée chez 24 patients (15 réponses totales, 9 réponses partielles). Parmi les espèces non *albicans* résistantes au fluconazole, un résultat positif a été constaté pour 3 infections à *C. krusei* (réponses totales) sur 3 et pour 6 infections à *C. glabrata* (5 réponses totales, 1 réponse partielle) sur 8. Les données d'efficacité clinique ont été étayées par des données de sensibilité limitées.

Infections à *Scedosporium* et *Fusarium*
Le voriconazole s'est montré efficace contre les pathogènes fongiques rares suivants :

Scedosporium spp. : Une réponse positive au traitement par voriconazole a été constatée chez 16 patients (6 réponses totales, 10 réponses partielles) sur 28 ayant une infection à *S. apiospermum* et chez 2 patients (réponses partielles) sur 7 ayant une infection à *S. prolificans*. Par ailleurs, une réponse positive a été constatée chez 1 patient sur 3 présentant des infections causées par plusieurs organismes, dont *Scedosporium* spp.

Fusarium spp. : Sept patients (3 réponses totales, 4 réponses partielles) sur 17 ont été traités avec succès par le voriconazole. Parmi ces 7 patients, 3 avaient une infection oculaire, 1 avait une infection sinusale et 3 une infection systémique. Parmi 4 autres patients atteints de fusariose avec une infection provoquée par plusieurs organismes, 2 ont présenté un résultat positif.

La majorité des patients cités ci-dessus recevant un traitement par voriconazole et atteints d'infections rares étaient intolérants ou réfractaires à un traitement antifongique antérieur.

Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives (IFI) – Efficacité chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, sans antécédents d'IFI prouvée ou probable
Le voriconazole a été comparé à l'itraconazole en prophylaxie primaire dans le cadre d'une étude multicentrique, comparative, menée en ouvert chez des adultes et des adolescents receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, sans antécédents d'IFI prouvée ou probable. La réussite a été définie comme la capacité à poursuivre la prophylaxie avec le médicament de l'étude pendant 100 jours après la greffe de cellules souches hématopoïétiques (sans interruption pendant plus de 14 jours) et la survie sans IFI prouvée ou probable pendant 180 jours après la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le groupe en intention de traiter modifiée (ITTm) comprenait 465 receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, dont 45 % présentaient une LAM. Sur l'ensemble des patients, 58 % étaient sujets à un conditionnement myéloablatif. La prophylaxie avec le médicament de l'étude a été démarrée immédiatement après la greffe de cellules souches hématopoïétiques : 224 patients ont reçu le voriconazole et 241 patients ont reçu l'itraconazole. La durée médiane de la prophylaxie avec le médicament de l'étude était de 96 jours pour le voriconazole et de 68 jours pour l'itraconazole au sein du groupe ITTm.

Les taux de réussite et les objectifs secondaires de l'étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Objectifs de l'étude	**Voriconazole N = 224**	**Itraconazole N = 241**	**Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %**	**Valeur p**
Réussite au Jour 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %)**	0,0002**
Réussite au Jour 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %)**	0,0006**
Prophylaxie avec le médicament de l'étude pendant au moins 100 jours	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Survie au Jour 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au Jour 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au Jour 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
IFI prouvée ou probable développée pendant le traitement à base du médicament de l'étude	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Objectif principal de l'étude
** Différence de proportions, IC à 95 % et valeurs p obtenus après l'ajustement pour la randomisation

Le taux d'IFI survenues jusqu'au Jour 180 et l'objectif principal de l'étude (réussite au Jour 180) pour les patients présentant une LAM ou sujets à un conditionnement myéloablatif, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

LAM

Objectifs de l'étude	Voriconazole (N = 98)	Itraconazole (N = 109)	Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %
Taux d'IFI survenues – Jour 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Réussite au Jour 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %)***

* Objectif principal de l'étude
** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée.
*** Différence de proportions, IC à 95 % obtenu après l'ajustement pour la randomisation

Conditionnement myéloablatif

Objectifs de l'étude	Voriconazole (N = 125)	Itraconazole (N = 143)	Différence de proportions et intervalle de confiance (IC) à 95 %
Taux d'IFI survenues – Jour 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5 % (-3,7 %, 2,7 %) **
Réussite au Jour 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1 % (8,5 %, 31,7 %)***

* Objectif principal de l'étude
** Avec une marge de 5 %, la non-infériorité est démontrée.
*** Différence de proportions, IC à 95 % obtenu après l'ajustement pour la randomisation

Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives (IFI) – Efficacité chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, avec des antécédents d'IFI prouvée ou probable
Le voriconazole a été étudié comme traitement prophylaxique secondaire, dans le cadre d'une étude multicentrique, non comparative, menée en ouvert chez des adultes receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, avec des antécédents d'IFI prouvée ou probable. L'objectif principal de l'étude était le taux d'IFI prouvées ou probables survenues au cours de la première année suivant la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le groupe en intention de traiter modifiée (ITTm) comprenait 40 patients avec des antécédents d'IFI, dont 31 atteints d'une aspergillose, 5 atteints d'une candidose et 4 atteints d'une autre IFI. La durée médiane de la prophylaxie avec le médicament de l'étude était de 95,5 jours au sein du groupe ITTm.

Des IFI prouvées ou probables se sont développées chez 7,5 % (3/40) des patients au cours de la première année suivant la greffe de cellules souches hématopoïétiques, y compris une candidémie, une scédosporiose (les deux étant des rechutes d'une IFI survenue par le passé) et une zygomycose. Le taux de survie au Jour 180 était de 80 % (32/40) et de 70 % (28/40) à un an.

Durée du traitement
Dans les essais cliniques, 705 patients sont restés sous traitement par voriconazole pendant plus de 12 semaines, avec une durée de traitement de plus de 6 mois pour 164 d'entre eux.

Population pédiatrique
Cinquante-trois enfants âgés de 2 à moins de 18 ans ont été traités par voriconazole lors de deux essais cliniques prospectifs, en ouvert, non comparatifs et multicentriques. Une étude a recruté 31 patients atteints d'une aspergillose invasive (AI) éventuelle, prouvée ou probable, dont 14 patients ont présenté une AI prouvée ou probable et ont été inclus dans les analyses d'efficacité du groupe en ITTm. La deuxième étude a recruté 22 patients atteints de candidose invasive incluant la candidémie (CIC) et de candidose œsophagienne (CO), nécessitant un traitement de première intention ou de rattrapage, dont 17 ont été inclus dans les analyses d'efficacité du groupe en ITTm. Chez les patients atteints d'AI, le taux de réponse globale à 6 semaines était de 64,3 % (9/14) ; le taux de réponse globale 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. Le taux de réponse globale à la fin du traitement était de 85,7 % (6/7) chez les patients atteints de CIC, et de 70 % (7/10) chez les patients atteints de CO. Le taux de réponse globale

(CIC et CO combinées) était de 88,9 % (8/9) chez les enfants âgés de 2 à moins de 12 ans, et de 62,5 % (5/8) chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans.

Études cliniques portant sur l'intervalle QTc
Une étude croisée, à dose unique, randomisée, contrôlée contre placebo, destinée à évaluer l'effet du voriconazole sur l'intervalle QTc parmi des volontaires sains a été menée au moyen de trois doses par voie orale de voriconazole et de kétoconazole. La moyenne ajustée par rapport au placebo pour l'intervalle QTc depuis la valeur de départ a présenté des augmentations maximales de 5,1 ; 4,8 et 8,2 ms pour les doses respectives de 800, 1 200 et 1 600 mg de voriconazole, contre 7,0 ms pour 800 mg de kétoconazole. Aucun patient n'a présenté d'augmentation de l'intervalle QTc ≥60 ms par rapport à la valeur de départ. Aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant le seuil potentiellement significatif cliniquement de 500 ms.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales
Les caractéristiques pharmacocinétiques du voriconazole ont été définies parmi des sujets sains, des populations spécifiques et des populations de patients. Lors de l'administration orale de 200 mg ou 300 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des patients à risque d'aspergillose (principalement chez des patients atteints de tumeurs malignes du tissu lymphatique ou hématopoïétique), les caractéristiques pharmacocinétiques observées, à savoir absorption rapide et continue, accumulation et profil pharmacocinétique non linéaire, concordaient avec celles observées chez les sujets sains.

Les caractéristiques pharmacocinétiques du voriconazole ne sont pas linéaires du fait de la saturation de son métabolisme. L'exposition augmente davantage que l'augmentation proportionnelle de la dose. L'augmentation de la dose orale de 200 mg deux fois par jour à 300 mg deux fois par jour devrait entraîner une multiplication par 2,5 de l'exposition (ASC_τ). La dose d'entretien par voie orale de 200 mg (ou 100 mg pour les patients de moins de 40 kg) permet d'obtenir une exposition au voriconazole similaire à la dose de 3 mg/kg IV. Une dose d'entretien par voie orale de 300 mg (ou 150 mg pour les patients de moins de 40 kg) permet d'obtenir une exposition similaire à une dose de 4 mg/kg IV. Lors de l'administration des doses de charge recommandées par voie orale ou intraveineuse, les concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre sont atteintes dans les premières 24 heures qui suivent l'administration. Sans la dose de charge, le voriconazole s'accumule après administrations répétées deux fois par jour et atteint l'état d'équilibre pour les concentrations plasmatiques le sixième jour chez la majorité des patients.

Absorption
Le voriconazole est rapidement et presque totalement absorbé après l'administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes 1 à 2 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue du voriconazole après administration par voie orale est estimée à 96 %. Si des doses répétées de voriconazole sont administrées avec des repas riches en graisses, la C_{max} et l'ASC_τ sont respectivement réduites de 34 % et de 24 %. L'absorption du voriconazole n'est pas affectée par les modifications du pH gastrique.

Distribution
Le volume de distribution lorsque le voriconazole est à l'état d'équilibre est estimé à 4,6 l/kg, ce qui suggère une distribution importante dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est estimée à 58 %. Les échantillons de liquide céphalorachidien de 8 patients issus de programmes d'usage compassionnel ont mis en évidence des concentrations de voriconazole détectables chez tous les patients.

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

La variabilité inter-individus des caractéristiques pharmacocinétiques du voriconazole est élevée.

Les études *in vivo* ont indiqué que le CYP2C19 était largement impliqué dans le métabolisme du voriconazole. Cette enzyme se caractérise par son polymorphisme génétique. Par exemple, 15 à 20 % des populations asiatiques seraient des métaboliseurs lents. Parmi les populations caucasiennes et noires, la prévalence des métaboliseurs lents est de 3 à 5 %. Les études menées parmi des sujets sains caucasiens et japonais ont montré que les métaboliseurs lents présentaient en moyenne une exposition (ASC_τ) au voriconazole 4 fois supérieure à leurs homologues homozygotes métaboliseurs rapides. Les métaboliseurs rapides hétérozygotes présentent en moyenne une exposition au voriconazole deux fois supérieure à celle de leurs homologues métaboliseurs rapides homozygotes.
Le métabolite principal du voriconazole est le N-oxyde, qui représente 72 % des métabolites radiomarqués circulant dans le plasma. Ce métabolite montre une activité antifongique minime et ne contribue pas à l'efficacité globale du voriconazole.

Elimination
Le voriconazole est éliminé par métabolisation hépatique et est excrété pour moins de 2 % dans les urines sous forme inchangée.

Après administration d'une dose radiomarquée de voriconazole, environ 80 % de la radioactivité est retrouvée dans les urines après administration de doses intraveineuses répétées et 83 % en cas d'administrations orales répétées. La majorité (> 94 %) de la radioactivité totale est excrétée dans les 96 premières heures après administration par voie orale ou intraveineuse.

La demi-vie terminale du voriconazole dépend de la dose et s'élève environ à 6 heures pour 200 mg par voie orale. En raison de son profil pharmacocinétique non linéaire, la demi-vie terminale n’est pas utile pour prévoir l’accumulation ou l’élimination du voriconazole.

Pharmacocinétique parmi des groupes de patients spécifiques

Sexe
Dans une étude de doses répétées par voie orale, la C_{max} et l’ASC_τ de femmes jeunes en bonne santé étaient plus élevées de 83 % et 113 % respectivement que chez des hommes jeunes en bonne santé (18 à 45 ans). Cette même étude n'a pas permis d’observer des différences significatives de la C_{max} et de l’ASC_τ entre les hommes âgés en bonne santé et les femmes âgées en bonne santé (≥ 65 ans).
Le programme clinique ne comportait pas d'adaptation de la posologie en fonction du sexe. Le profil de sécurité et les concentrations plasmatiques constatées chez les patients hommes et femmes étaient similaires. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie selon le sexe n'est nécessaire.

Patients âgés
Dans une étude de doses répétées par voie orale, la C_{max} et l’ASC_τ d’hommes âgés (≥ 65 ans) en bonne santé étaient plus élevées de 61 % et 86 % respectivement que chez des hommes jeunes (18 à 45 ans) en bonne santé. Aucune différence significative de la C_{max} et de l’ASC_τ n'a été observée entre les femmes âgées en bonne santé (≥ 65 ans) et des femmes jeunes en bonne santé (18 à 45 ans).

Lors des études thérapeutiques, aucune adaptation de la posologie n’a été effectuée en fonction de l’âge. Une relation entre les concentrations plasmatiques et l’âge a été constatée. Le profil de sécurité du voriconazole chez les patients jeunes et âgés était similaire. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n’est requise pour les personnes âgées (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique
Les doses recommandées chez les enfants et adolescents reposent sur une analyse de données pharmacocinétiques de population obtenues à partir de 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 ans à moins de 12 ans et de 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 ans à moins de 17 ans. Des doses répétées par voie intraveineuse de 3, 4, 6, 7 et 8 mg/kg deux fois par jour et des doses répétées par voie orale (utilisant la poudre pour suspension buvable) de 4, 6 et 200 mg/kg deux fois par jour ont été

évaluées dans 3 études pharmacocinétiques pédiatriques. Des doses de charge intraveineuses de 6 mg/kg IV deux fois par jour le premier jour, suivies de doses intraveineuses de 4 mg/kg deux fois par jour et de comprimés de 300 mg par voie orale deux fois par jour ont été évaluées dans une étude pharmacocinétique chez des adolescents. La variabilité inter-individus constatée était plus importante chez les enfants que chez les adultes.

Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations d'enfants et d'adultes a montré que l'exposition totale prévue (ASC_τ) chez les enfants après administration d'une dose de charge de 9 mg/kg IV était comparable à celle des adultes après une dose de charge de 6 mg/kg IV. Les expositions totales prévues chez l'enfant après des doses d'entretien de 4 et 8 mg/kg IV deux fois par jour étaient comparables aux expositions chez l'adulte après des doses respectives de 3 et 4 mg/kg IV deux fois par jour. L'exposition totale prévue chez l'enfant après une dose d'entretien par voie orale de 9 mg/kg (maximum 350 mg) deux fois par jour était comparable à celle prévue chez l'adulte après une administration de 200 mg par voie orale deux fois par jour. Une dose intraveineuse de 8 mg/kg produit une exposition au voriconazole environ 2 fois supérieure à une dose de 9 mg/kg par voie orale.

La dose d'entretien par voie intraveineuse, plus élevée chez les enfants que chez les adultes, reflète la capacité d'élimination supérieure des enfants due à un rapport plus élevé de la masse hépatique par rapport à la masse corporelle. La biodisponibilité orale peut toutefois être limitée chez les patients pédiatriques atteints de malabsorption et présentant un poids très faible pour leur âge. Dans ce cas, l'administration de voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

Les expositions au voriconazole chez la majorité des patients adolescents étaient comparables à celles des adultes recevant les mêmes dosages. Cependant, l'exposition au voriconazole était plus basse chez certains jeunes adolescents dont le poids était faible par rapport aux adultes. Il est probable que ces patients métabolisent le voriconazole d'une manière plus proche de celle des enfants que des adultes. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, les adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg devraient recevoir des doses utilisées chez les enfants (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
Dans une étude à dose unique par voie orale (200 mg) chez des sujets ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 41 à 60 ml/min) à sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), le profil pharmacocinétique du voriconazole n'était pas significativement affecté par l'insuffisance rénale. La liaison du voriconazole aux protéines plasmatiques était similaire chez les patients avec différents degrés d'insuffisance rénale (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique
Après une dose unique par voie orale (200 mg), l'ASC était plus élevée de 233 % chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) par rapport aux patients présentant une fonction hépatique normale. La liaison du voriconazole aux protéines n'était pas affectée par les troubles de la fonction hépatique.

Dans une étude de doses répétées par voie orale, l'ASC_τ était similaire chez les patients présentant une cirrhose hépatique modérée (Child-Pugh B) recevant une dose d'entretien de 100 mg deux fois par jour et chez les patients présentant une fonction hépatique normale recevant une dose de 200 mg deux fois par jour. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour les patients atteints de cirrhose hépatique grave (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité sur des doses répétées de voriconazole ont montré que le foie était l'organe cible. L'hépatotoxicité est survenue pour des expositions plasmatiques similaires à celles obtenues à des doses thérapeutiques chez l'homme, comme pour d'autres agents antifongiques. Chez le rat, la souris et le chien, le voriconazole a également induit des modifications surrénaliennes minimes. Les

études conventionnelles de sécurité en pharmacologie, de génotoxicité et de cancérogénicité n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'homme.

Dans les études de reproduction, le voriconazole s'est avéré tératogène chez le rat et embryotoxique chez le lapin, à des expositions systémiques égales à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques. Lors de l'étude de développement prénatal et postnatal chez les rats à des expositions inférieures à celles obtenues chez l'homme pour des doses thérapeutiques, le voriconazole a prolongé la durée de gestation et de travail et a produit une dystocie augmentant la mortalité maternelle et réduisant la survie périnatale des jeunes rats. Les effets sur la parturition sont probablement médiés par des mécanismes spécifiques de l'espèce, impliquant la réduction des taux d'œstradiol, et concordent avec ceux observés pour d'autres agents antifongiques azolés. L'administration de voriconazole n'a induit aucune perturbation de la fertilité mâle ou femelle chez les rats pour des expositions similaires à celles obtenues chez l'homme à doses thérapeutiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Centre du comprimé :
Lactose monohydraté
Amidon de maïs prégélatinisé
Croscarmellose sodique
Povidone
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
HPMC2910/Hypromellose (E464)
Lactose monohydraté
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 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

Les comprimés pelliculés sont disponibles dans une plaquette en PVC/PVDC/Alu et contenues dans une boîte en carton.
Présentations :
2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 500,1000 comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés sont disponibles dans un flacon en PEHD muni d'un bouchon de sécurité à visser et contenues dans une boîte en carton.
Présentations :
30, 50, 56,100 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Voriconazol Sandoz 50 mg: BE440562 (plaquettes) – BE440587 (flacon)
Voriconazol Sandoz 200 mg: BE440571 (plaquettes) – BE440596 (flacon)

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

Date de première autorisation de l'autorisation : 22 juillet 2013
Date de dernier renouvellement : 22 février 2018

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 03/2026
Date d'approbation du texte : 04/2026