

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VORICONAZOLE TEVA 50 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Voriconazole 50 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 62,5 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe (diamètre : environ 7,2 mm), gravé « V » sur une face et « 50 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre et est 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.* ou *Fusarium spp.*

VORICONAZOLE TEVA doit être principalement administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

VORICONAZOLE TEVA est aussi disponible en comprimés pelliculés dosés à 50 mg et 200 mg, en poudre pour solution pour perfusion et en poudre pour suspension buvable.

Traitement

Adultes

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

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

	Voie intraveineuse	Voie orale	
		Patients de 40 kg et plus*	Patients de moins de 40 kg*

Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	6 mg/kg toutes les 12 heures	400 mg toutes les 12 heures	200 mg toutes les 12 heures
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour	100 mg deux fois par jour

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

Durée du traitement

La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction de la réponse clinique et mycologique observée chez le patient. Une exposition au long cours au voriconazole sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Adaptation de la dose (Adultes)

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

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

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

Enfants (de 2 à < 12 ans) et jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg)

Pour les jeunes adolescents de poids faible (de 12 à 14 ans et < 50 kg), la dose de voriconazole doit être la même que pour les enfants car leur métabolisme du voriconazole est plus proche de celui des enfants que de celui des adultes.

La posologie recommandée est la suivante :

	Voie intraveineuse	Voie orale
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	9 mg/kg toutes les 12 heures	Non recommandée
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	8 mg/kg deux fois par jour	9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)

Note : Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à < 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à < 17 ans.

Il est recommandé d'initier le traitement par voie intraveineuse. La voie orale doit être envisagée uniquement après une amélioration clinique significative. Il doit être noté qu'une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

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

Tous les autres adolescents (de 12 à 14 ans et ≥ 50 kg ; de 15 à 17 ans sans condition de poids)

La dose de voriconazole est la même que chez les adultes.

Adaptation de la posologie (Enfants [de 2 à < 12 ans] et jeunes adolescents de poids faible [de 12 à 14 ans et < 50 kg])

Si la réponse du patient au traitement est insuffisante, 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 était utilisée initialement). Si le patient ne tolère pas le traitement, réduire la posologie par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement).

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

Prophylaxie chez les Adultes et les Enfants

La prophylaxie doit être instaurée le jour de la greffe et peut être administrée jusqu'à 100 jours après celle-ci. Elle doit être aussi courte que possible, sa durée dépendant du risque de développement d'une infection fongique invasive (IFI), défini par une neutropénie ou une immunosuppression. Elle ne peut être poursuivie jusqu'à 180 jours après la greffe qu'en cas d'immunosuppression persistante ou de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) (voir rubrique 5.1).

Posologie

La posologie recommandée pour la prophylaxie est la même que pour le traitement dans les groupes d'âges respectifs. Voir les tableaux de traitement ci-dessus.

Durée de la prophylaxie

La sécurité d'emploi et l'efficacité du voriconazole utilisé au-delà de 180 jours n'ont pas été étudiées de manière adéquate dans les essais cliniques.

L'utilisation du voriconazole en prophylaxie pendant plus de 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les instructions suivantes s'appliquent à la fois au Traitement curatif et à la Prophylaxie.

Adaptation posologique

Pour une utilisation prophylactique, les adaptations posologiques ne sont pas recommandées en cas d'efficacité insuffisante ou d'événements indésirables liés au traitement. En cas d'événements indésirables liés au traitement, l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Adaptations posologiques en cas de co-administration

La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée de 200 mg à 400 mg par voie orale, deux fois par jour (de 100 mg 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'association du voriconazole avec la rifabutine doit si possible être évitée. Cependant, si l'association est absolument nécessaire, la dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée de 200 mg à 350 mg par voie orale, deux fois par jour (de 100 mg 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 peut être administré simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et si la dose d'éfavirenz est diminuée de 50 %, soit à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Personnes âgées

Aucune adaptation de la 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 modifiée en cas d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'administration orale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubrique 5.2).

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

Insuffisance hépatique

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

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

On ne dispose que de données limitées sur la sécurité du voriconazole chez les patients présentant des valeurs anormales des tests de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase [ASAT], alanine aminotransférase [ALAT], phosphatase alcaline [PAL] ou bilirubine totale > 5 fois la limite supérieure de la normale).

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

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

Administration concomitante avec des substrats du CYP3A4, la terfénaire, l'astémizole, le cisapride, le pimozide ou la quinidine car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec de la rifampicine, de la carbamazépine ou le phénobarbital car ces médicaments sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de voriconazole (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante de doses standards de voriconazole avec des doses d'éfavirenz supérieures ou égales à 400 mg une fois par jour est contre-indiquée car l'éfavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à ces doses. Le voriconazole est également responsable d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'éfavirenz (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Administration concomitante avec des doses élevées de ritonavir (400 mg et plus deux fois par jour) car le ritonavir diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à cette dose (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Administration concomitante avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), substrats du CYP3A4, car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner de l'ergotisme (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec le sirolimus, car le voriconazole est susceptible d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de sirolimus (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

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

Système cardiovasculaire

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

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

Toxicité hépatique

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

Surveillance de la fonction hépatique

Il convient de surveiller étroitement l'apparition d'une toxicité hépatique chez les patients recevant du voriconazole. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation en laboratoire de la fonction hépatique (en particulier de l'ASAT et de l'ALAT) au début du traitement par voriconazole et au moins une fois par semaine pendant le premier mois de traitement. La durée du traitement doit être aussi courte que possible. Cependant, si, après évaluation du rapport bénéfice-risque, le traitement est poursuivi (voir rubrique 4.2), la fréquence de la surveillance pourra être diminuée à une fois par mois si aucune modification des tests de la fonction hépatique n'est observée.

En cas d'élévation significative des tests de la fonction hépatique, le traitement par voriconazole 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 visuels

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

Effets indésirables rénaux :

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients atteints de pathologies graves traités par le voriconazole. Les patients sous voriconazole sont susceptibles d'être traités simultanément par des médicaments néphrotoxiques et de présenter des affections concomitantes pouvant conduire à une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction rénale

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

Surveillance de la fonction pancréatique

Les patients, particulièrement les enfants, qui présentent des facteurs de risque de pancréatite aiguë (p. ex. chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH]), doivent être

étroitement surveillés pendant le traitement par le voriconazole. La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique est à envisager dans cette situation clinique.

Effets indésirables cutanés

Certains patients ont développé des réactions cutanées exfoliatives, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, lors d'un traitement par le voriconazole. En cas d'éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et VORICONAZOLE TEVA doit être interrompu si les lésions progressent.

Le voriconazole a également été associé à des cas de phototoxicité, incluant des réactions telles que éphélides, lentigo, kératose actinique et des cas de pseudo-porphyrrie. Il est recommandé à tous les patients, y compris les enfants, de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement par le voriconazole et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires ayant un indice de protection (IP) élevé.

Traitement à long terme

Une exposition au long cours au voriconazole (traitement curatif ou prophylactique) sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque. Les médecins doivent par conséquent envisager la nécessité de limiter l'exposition à VORICONAZOLE TEVA (voir rubriques 4.2 et 5.1). Les événements indésirables graves suivants ont été rapportés lors d'un traitement au long cours par le voriconazole :

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ont été rapportés chez des patients, certains d'entre eux avaient rapporté des réactions phototoxiques auparavant. En cas de survenue de réactions phototoxiques, un avis pluridisciplinaire doit être demandé, et le patient doit être adressé à un dermatologue. L'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés. Un bilan dermatologique doit être pratiqué de façon systématique et régulière, si le traitement par voriconazole est poursuivi malgré l'apparition de lésions associées à une phototoxicité, afin de permettre le dépistage et la prise en charge précoces de lésions précancéreuses. Le voriconazole doit être arrêté en présence de lésions cutanées précancéreuses ou d'un carcinome épidermoïde de la peau.

Des cas de périostite non infectieuse avec élévation des taux de fluorure et de phosphatases alcalines ont été rapportés chez des patients transplantés. Si un patient développe une douleur du squelette et présente des clichés radiologiques compatibles avec une périostite, l'arrêt de VORICONAZOLE TEVA doit être envisagé après avis pluridisciplinaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de deux ans n'a pas été établie (voir rubriques 4.8 et 5.1). Le voriconazole est indiqué chez les enfants à partir de deux ans. Une fréquence accrue d'élévations des enzymes hépatiques a été observée dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.8). La fonction hépatique doit être surveillée chez les enfants et les adultes. La biodisponibilité orale peut être limitée chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids corporel pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée.

La fréquence des réactions de phototoxicité est plus élevée dans la population pédiatrique. L'évolution vers un CEC ayant été rapportée, des mesures strictes de photoprotection sont nécessaires dans cette population de patients. Chez les enfants présentant des lésions de photovieillessement telles que des lentigos ou des éphélides, il est recommandé d'éviter de s'exposer au soleil et d'effectuer une surveillance dermatologique, même après l'arrêt du traitement.

Prophylaxie

En cas d'événements indésirables liés au traitement (hépatotoxicité, réactions cutanées sévères incluant une phototoxicité et un CEC, troubles visuels prolongés ou sévères et périostite), l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés.

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

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

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

Lors de l'administration concomitante de voriconazole et d'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 toutes les 24 heures (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Rifabutine (inducteur puissant du CYP450)

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

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

L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour 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 concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car il est attendu que le voriconazole augmente significativement les concentrations d'évérolimus. Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander une adaptation posologique dans cette situation (voir rubrique 4.5).

Méthadone (substrat du CYP3A4)

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

Opiacés d'action rapide (substrat du CYP3A4)

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

Opiacés d'action longue (substrat du CYP3A4)

Une réduction de la dose d'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. hydrocodone) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Fluconazole (inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4)

L'administration orale concomitante du voriconazole et du fluconazole a entraîné une augmentation significative de la C_{max} et de l'ASC_T du voriconazole chez des sujets sains. La réduction de la dose et/ou de la fréquence 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 lorsque le voriconazole est administré à la suite du fluconazole (voir rubrique 4.5).

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

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

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 et inhibe leur activité. Les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes peuvent

respectivement augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du voriconazole et le voriconazole peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du CYP450.

Sauf spécification contraire, toutes les études d'interaction ont été conduites chez des sujets sains adultes de sexe masculin après administrations multiples de 200mg de voriconazole par voie orale deux fois par jour jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. Ces résultats sont applicables aux autres populations et aux autres voies d'administration.

Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients ayant un traitement concomitant connu pour allonger l'intervalle QTc. La co-administration est contre-indiquée lorsqu'il existe également un risque que le voriconazole augmente les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par les isoenzymes du CYP3A4 (certains antihistaminiques, la quinidine, le cisapride, le pimozide) (voir ci-dessous et rubrique 4.3).

Tableau des interactions

Les interactions entre le voriconazole et d'autres médicaments sont mentionnées dans le tableau ci-dessous. La direction de la flèche pour chaque paramètre pharmacocinétique est basée sur la valeur de l'intervalle de confiance à 90 % du ratio de la moyenne géométrique, située à l'intérieur (\leftrightarrow), en dessous (\downarrow) ou au-dessus (\uparrow) de la fourchette 80-125 %. L'astérisque (*) indique une interaction réciproque. ASC_T , ASC_t et $ASC_{0-\infty}$ représentent respectivement une aire sous la courbe sur un intervalle de dosage, du temps 0 à un temps avec une mesure détectable et du temps 0 à l'infini.

Les interactions dans le tableau sont présentées dans l'ordre suivant : contre-indications, interactions nécessitant une adaptation posologique, interactions nécessitant une surveillance clinique et/ou biologique étroite, et enfin interactions pharmacocinétiques non significatives mais pouvant présenter un intérêt clinique dans ce domaine thérapeutique.

Médicament <i>[Mécanisme de l'interaction]</i>	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine et terféndine <i>[substrats CYP3A4]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Carbamazépine et barbituriques d'action longue (p.ex., phénobarbital, méphobarbital) <i>[puissants inducteurs du cytochrome P450]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, la carbamazépine et les barbituriques d'action longue sont susceptibles de diminuer significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)

Médicament [<i>Mécanisme de l'interaction</i>]	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
<p>Efavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) [<i>inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4</i>]</p> <p>Efavirenz 400 mg une fois par jour administré avec 200 mg de voriconazole deux fois par jour</p> <p>Efavirenz 300 mg par jour administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour</p>	<p>Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz ASC_T ↑ 44 % Voriconazole C_{max} ↓ 61 % Voriconazole ASC_T ↓ 77 %</p> <p>Comparativement à 600 mg d'efavirenz une fois par jour, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz ASC_T ↑ 17 %</p> <p>Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 23 % Voriconazole ASC_T ↓ 7 %</p>	<p>L'utilisation de doses standards de voriconazole avec des doses d'efavirenz de 400 mg une fois par jour ou plus est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p> <p>Le voriconazole peut être administré avec l'efavirenz, si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg deux fois par jour et la dose d'efavirenz est diminuée à 300 mg une fois par jour.</p> <p>Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose</p>
<p>Alcaloïdes de l'ergot de seigle (p. ex. ergotamine et dihydroergotamine) [<i>substrats du CYP3A4</i>]</p>	<p>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 de l'ergotisme.</p>	<p>Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)</p>
<p>Rifabutine [<i>inducteur puissant du CYP450</i>]</p> <p>300 mg une fois par jour</p> <p>300 mg une fois par jour (administré avec 350 mg de voriconazole deux fois par jour)</p> <p>300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)</p>	<p>Voriconazole C_{max} ↓ 69 % Voriconazole ASC_T ↓ 78 %</p> <p>Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↓ 4 % Voriconazole ASC_T ↓ 32 %</p> <p>Rifabutine C_{max} ↑ 195 % Rifabutine ASC_T ↑ 331 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 104 % Voriconazole ASC_T ↑ 87 %</p>	<p>L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. La dose d'entretien du voriconazole peut être augmentée à 5 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour ou de 200 mg à 350 mg par voie orale deux fois par jour (100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2). Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (p.ex. uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole.</p>

Médicament <i>[Mécanisme de l'interaction]</i>	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
Rifampicine (600 mg une fois par jour) <i>[puissant inducteur du CYP450]</i>	Voriconazole C_{max} ↓ 93 % Voriconazole ASC_T ↓ 96 %	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Ritonavir (inhibiteur de la protéase) <i>[puissant inducteur du CYP450 ; substrat et inhibiteur du CYP3A4]</i>	Ritonavir C_{max} and ASC_T ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66 % Voriconazole ASC_T ↓ 82 %	L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose élevée (400 mg et plus deux fois par jour) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Dose élevée (400 mg deux fois par jour)	Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir ASC_T ↓ 13 % Voriconazole C_{max} ↓ 24 % Voriconazole ASC_T ↓ 39 %	L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée, sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.
Dose faible (100 mg deux fois par jour)*		
Millepertuis <i>[inducteur du CYP450, inducteur de la glycoprotéine P]</i>	D'après la publication d'une étude indépendante, Voriconazole $ASC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
300 mg trois fois par jour (administré avec une dose unique de 400 mg de voriconazole)		
Évérolimus <i>[substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P]</i>	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 augmente significativement les concentrations d'évérolimus. (voir rubrique 4.4).
Fluconazole (200 mg une fois par jour) <i>[inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4]</i>	Voriconazole C_{max} ↑ 57 % Voriconazole ASC_T ↑ 79 % Fluconazole C_{max} non déterminée Fluconazole ASC_T non déterminée	La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'ont pas été établies. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est administré à la suite du fluconazole.

Médicament <i>[Mécanisme de l'interaction]</i>	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
<p>Phénytoïne</p> <p><i>[substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450]</i></p> <p>300 mg une fois par jour</p> <p>300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)</p>	<p>Voriconazole C_{max} ↓ 49 % Voriconazole ASC_T ↓ 69 %</p> <p>Phénytoïne C_{max} ↑ 67 % Phénytoïne ASC_T ↑ 81 % Comparativement à 200 mg de Voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 34 % Voriconazole ASC_T ↑ 39 %</p>	<p>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.</p> <p>La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg deux fois par jour par voie intraveineuse ou de 200 mg à 400 mg par voie orale deux fois par jour (ou de 100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2).</p>
<p>Anticoagulants</p> <p>Warfarine (30 mg en dose unique, administré avec 300 mg de voriconazole deux fois par jour)</p> <p><i>[substrat du CYP2C9]</i></p> <p>Autres coumarines orales (p. ex. phenprocoumone, acénocoumarol) <i>[substrats du CYP2C9 et du CYP3A4]</i></p>	<p>Le temps de prothrombine a été augmenté au maximum d'environ 2 fois.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Benzodiazépines (p. ex., midazolam, triazolam, alprazolam)</p> <p><i>[substrats du CYP3A4]</i></p>	<p>Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et d'induire une action sédatrice prolongée.</p>	<p>Une réduction de la dose des benzodiazépines doit être envisagée.</p>

Médicament [<i>Mécanisme de l'interaction</i>]	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
Immunosuppresseurs [<i>substrat du CYP3A4</i>] Sirolimus (dose unique de 2mg) Ciclosporine (chez des transplantés rénaux stables, recevant un traitement chronique de ciclosporine) Tacrolimus (dose unique de 0,1 mg/kg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 fois Sirolimus $ASC_{0-\infty}$ ↑ 11 fois Ciclosporine C_{max} ↑ 13 % Ciclosporine ASC_{τ} ↑ 70 % Tacrolimus C_{max} ↑ 117 % Tacrolimus ASC_{τ} ↑ 221 %	L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par ciclosporine, il est recommandé de diviser par deux la dose de ciclosporine et de surveiller étroitement les concentrations de ciclosporine. <u>Des concentrations élevées de ciclosporine ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de ciclosporine doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.</u> Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient déjà traité par tacrolimus, il est recommandé de diviser par trois la dose de tacrolimus et de surveiller étroitement les concentrations du tacrolimus. Des concentrations augmentées de tacrolimus ont été associées à une néphrotoxicité. <u>Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.</u>
Opiacés d'action longue [<i>substrat du CYP3A4</i>] 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 CYP3A4 (p. ex. hydrocodone) doit être envisagée. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire.

Médicament <i>[Mécanisme de l'interaction]</i>	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
Méthadone (32-100 mg une fois par jour) <i>[substrat du CYP3A4]</i>	R-méthadone (active) $C_{max} \uparrow 31 \%$ R-méthadone (active) $ASC_T \uparrow 47 \%$ S-méthadone $C_{max} \uparrow 65 \%$	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.
Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) <i>[substrats du CYP2C9]</i>		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.
Ibuprofène (dose unique de 400 mg)	S-Ibuprofène $C_{max} \uparrow 20 \%$ S-Ibuprofène $ASC_{0-\infty} \uparrow 100 \%$	
Diclofénac (dose unique de 50 mg)	Diclofénac $C_{max} \uparrow 114 \%$ Diclofénac $ASC_{0-\infty} \uparrow 78 \%$	
Oméprazole (40 mg une fois par jour) <i>[inhibiteur du CYP2C19; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]</i>	Oméprazole $C_{max} \uparrow 116 \%$ Oméprazole $ASC_T \uparrow 280 \%$ Voriconazole $C_{max} \uparrow 15 \%$ Voriconazole $ASC_T \uparrow 41 \%$ D'autres inhibiteurs de la pompe à protons, substrats du CYP2C19, peuvent également être inhibés par le voriconazole et ce qui peut 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 initié chez un patient recevant déjà de l'oméprazole à des doses de 40 mg ou plus, il est recommandé de diviser par deux la dose d'oméprazole.
Contraceptifs oraux <i>[substrats du CYP3A4; inhibiteur du CYP2C19]</i> Noréthistérone/éthinyloestradiol (1 mg/0,035 mg une fois par jour)	Ethinyloestradiol $C_{max} \uparrow 36 \%$ Ethinyloestradiol $ASC_T \uparrow 61 \%$ Noréthistérone $C_{max} \uparrow 15 \%$ Noréthistérone $ASC_T \uparrow 53 \%$ Voriconazole $C_{max} \uparrow 14 \%$ Voriconazole $ASC_T \uparrow 46 \%$	Une surveillance des effets indésirables liés à l'administration des contraceptifs oraux, en plus de ceux associés au voriconazole, est recommandée.
Opiacés d'action rapide <i>[substrat du CYP3A4]</i> Alfentanil (dose unique de 20 µg/kg, administré avec de la naloxone) Fentanyl (dose unique de 5 µg/kg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Alfentanil $ASC_{0-\infty} \uparrow 6$ fois D'après la publication d'une étude indépendante, Fentanyl $ASC_{0-\infty} \uparrow 1,34$ fois	Une réduction de la posologie d'alfentanil, de fentanyl et d'autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (p.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.

Médicament <i>[Mécanisme de l'interaction]</i>	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
Statines (p.ex. lovastatine) <i>[substrats du CYP3A4]</i>	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.	Une réduction de la posologie des statines doit être envisagée.
Sulfonylurées (p.ex. tolbutamide, glipizide, glyburide) <i>[substrats du CYP2C9]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des sulfonylurées et donc de provoquer une hypoglycémie.	Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. Une réduction de la posologie des sulfonylurées doit être envisagée.
Alcaloïdes de la pervenche (p.ex., vincristine et vinblastine) <i>[substrats du CYP3A4]</i>	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 provoquer une neurotoxicité.	Une réduction de la posologie des alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.
Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (p.ex., saquinavir, amprénavir et nelfinavir) <i>[substrats et inhibiteurs du CYP3A4]</i>	N'a pas été cliniquement étudié. Des études <i>in vitro</i> 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.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (p.ex. delavirdine, névirapine)* <i>[substrats du CYP3A4 ; inducteurs ou inhibiteurs du CYP450]</i>	N'a pas été cliniquement étudié. Des études <i>in vitro</i> ont montré que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les INNTI et que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des INNTI. Les résultats de l'effet de l'éfavirenz sur le voriconazole suggèrent que le métabolisme du voriconazole pourrait être induit par les INNTI.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.
Cimétidine (400 mg deux fois par jour) <i>[inhibiteur non spécifique du CYP450 et augmente le pH gastrique]</i>	Voriconazole C_{max} ↑ 18 % Voriconazole ASC _T ↑ 23 %	Aucune adaptation posologique
Digoxine (0,25 mg une fois par jour) <i>[substrat de la glycoprotéine P]</i>	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine ASC _T ↔	Aucune adaptation posologique

Médicament <i>[Mécanisme de l'interaction]</i>	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
Indinavir (800 mg trois fois par jour) <i>[inhibiteur et substrat du CYP3A4]</i>	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir ASC_T ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole ASC_T ↔	Aucune adaptation posologique
Antibiotiques du groupe des macrolides Erythromycine (1 g deux fois par jour) <i>[inhibiteur du CYP3A4]</i> Azithromycine (500 mg une fois par jour)	Voriconazole C_{max} et ASC_T ↔ Voriconazole C_{max} et ASC_T ↔ L'effet du voriconazole sur l'érythromycine ou l'azithromycine n'est pas connu.	Aucune adaptation posologique
Acide mycophénolique (dose unique de 1 g) <i>[substrat de l'UDP-glucuronyl transférase]</i>	Acide mycophénolique C_{max} ↔ Acide mycophénolique ASC_T ↔	Aucune adaptation posologique
Prednisolone (dose unique de 60 mg) <i>[substrat du CYP3A4]</i>	Prednisolone C_{max} ↑ 11 % Prednisolone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Aucune adaptation posologique
Ranitidine (150 mg deux fois par jour) <i>[augmente le pH gastrique]</i>	Voriconazole C_{max} et ASC_T ↔	Aucune adaptation posologique

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Femmes en âge de procréer

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

Allaitement

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

Fertilité

Dans une étude menée chez l'animal, aucune altération de la fertilité n'a été montrée 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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du voriconazole chez l'adulte est fondé sur une banque de données globale incluant plus de 2 000 sujets (dont 1 603 patients adultes inclus dans des essais cliniques) et 270 adultes supplémentaires dans des essais sur la prophylaxie. Il s'agit d'une population hétérogène, avec des patients présentant des hémopathies malignes, des patients infectés par le VIH et présentant des candidoses œsophagiennes et des infections fongiques réfractaires, des patients non neutropéniques avec candidémie ou aspergillose et des volontaires sains.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des atteintes visuelles, une pyrexie, un rash, des vomissements, des nausées, des diarrhées, des maux de tête, un œdème périphérique, des anomalies des tests de la fonction hépatique, une détresse respiratoire et des douleurs abdominales.

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

Tableau des effets indésirables

Comme la plupart des études a été réalisée en ouvert, le tableau ci-dessous reprend, par classe d'organes, tous les effets indésirables ayant un lien de causalité possible et leurs catégories de fréquence rapportés chez 1 873 adultes provenant d'un ensemble d'études cliniques dans le traitement (1 603) et dans la prophylaxie (270).

Les catégories de fréquence sont exprimées comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Effets indésirables rapportés chez des sujets traités par le voriconazole :

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100, < 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Rare $\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		sinusite	colite pseudomembraneuse		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)					carcinome épidermoïde cutané*
Affections		agranulocytose ¹ ,	défaillance de la	coagulation	

hématologiques et du système lymphatique		pancytopénie, thrombocytopénie ² , leucopénie, anémie	moelle osseuse, lymphadénopathie, éosinophilie	intravasculaire disséminée	
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	réaction anaphylactoïde	
Affections endocriniennes			insuffisance cortico-surrénalienne, hypothyroïdie	hyperthyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	œdème périphérique	hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie			
Affections psychiatriques		dépression, hallucinations, anxiété, insomnie, agitation, état confusionnel			
Affections du système nerveux	céphalées	convulsion, syncope, tremblements, hypertonie ³ , paresthésie, somnolence, étourdissements	œdème cérébral, encéphalopathie ⁴ , syndrome extrapyramidal ⁵ , neuropathie périphérique, ataxie, hypoesthésie, dysgueusie	encéphalopathie hépatique, syndrome de Guillain-Barré, nystagmus	
Affections oculaires	atteintes visuelles ⁶	hémorragie rétinienne	trouble du nerf optique ⁷ , œdème papillaire ⁸ , oculogyre, diplopie, sclérite, blépharite	atrophie optique, opacité cornéenne	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			hypoacousie, vertiges, acouphènes		
Affections cardiaques		arythmie supraventriculaire, tachycardie, bradycardie	fibrillation ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie supraventriculaire	torsades de pointes, bloc auriculo-ventriculaire complet, bloc de branche, arythmie nodal	
Affections vasculaires		hypotension, phlébite	thrombophlébite, lymphangite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	détresse respiratoire ⁹	syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire			
Affections gastro-intestinales	diarrhée, vomissements, douleurs	chéilite, dyspepsie, constipation, gingivite	péritonite, pancréatite, œdème de la langue, duodénite, gastro-		

	abdominales, nausées		entérite, glossite		
Affections hépatobiliaires	anomalie des tests de fonction hépatique	ictère, cholestatique, hépatite ¹⁰	Insuffisance hépatique, hépatomégalie, cholécystite, cholélithiase		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash	dermatite exfoliative, alopecie, éruption maculo-papuleuse, prurit, érythème	syndrome de Stevens-Johnson, phototoxicité, purpura, urticaire, dermatite allergique, éruption papuleuse, éruption maculaire, eczéma	nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), œdème, kératose actinique*, pseudo-porphyrine, érythème polymorphe, psoriasis, érythème pigmenté fixe	lupus érythémateux cutané*, éphélides*, lentigo*
Affections musculo-squelettiques et systémiques		dorsalgie	arthrite		périostite*
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale aiguë, hématurie	nécrose tubulaire rénale, protéinurie, néphrite		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	pyrexie	douleurs thoraciques, œdème facial ¹¹ , asthénie, frissons	réaction au site de perfusion, syndrome pseudo-grippal		
Investigations		augmentation de la créatinine sérique	augmentation de l'urée sérique, augmentation du taux de cholestérol		

* Effets indésirables rapportés lors de l'utilisation après commercialisation

¹ Y compris neutropénie fébrile et neutropénie.

² Y compris purpura thrombopénique immun.

³ Y compris raideur de la nuque et tétanie.

⁴ Y compris encéphalopathie hypoxique-ischémique et encéphalopathie métabolique.

⁵ Y compris akathisie et parkinsonisme.

⁶ Voir paragraphe « Atteintes visuelles » à la rubrique 4.8.

⁷ Des cas de névrite optique prolongée ont été rapportés après commercialisation. Voir rubrique 4.4.

⁸ Voir rubrique 4.4.

⁹ Y compris dyspnée et dyspnée d'effort.

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

¹¹ Y compris œdème péri-orbitaire, œdème de la lèvre et œdème buccal.

Description de certains effets indésirables

Atteintes visuelles

Dans les études cliniques, les atteintes visuelles (y compris vision trouble, photophobie, chloropsie, chromatopsie, daltonisme, cyanopsie, trouble de l'œil, halo coloré, cécité nocturne, oscillopsie, photopsie, scotome scintillant, baisse de l'acuité visuelle, brillance visuelle, défaut du champ visuel, corps flottants du vitré et xanthopsie) survenues avec le voriconazole ont été très fréquentes. Ces atteintes visuelles étaient transitoires et totalement réversibles, la majorité d'entre elles ayant disparu spontanément en 60 minutes et aucun effet visuel cliniquement significatif n'a été observé. Il a semblé que ces effets s'atténaient en cas d'administration répétée de voriconazole. Les atteintes visuelles étaient généralement d'intensité légère; elles n'ont que rarement entraîné un arrêt du traitement et n'étaient pas associées à des séquelles à long terme. Les atteintes visuelles peuvent être dues à des concentrations plasmatiques et/ou à des doses plus élevées.

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

Des cas d'effets indésirables visuels prolongés ont été rapportés lors de l'utilisation après commercialisation (voir rubrique 4.4).

Réactions dermatologiques

Les réactions dermatologiques étaient très fréquentes chez les patients traités par voriconazole dans les essais cliniques. Toutefois, ces patients souffraient d'affections sous-jacentes graves et recevaient de nombreux médicaments simultanément. La plupart de ces éruptions étaient d'intensité légère à modérée. Des réactions cutanées graves ont été observées sous voriconazole, y compris syndrome de Stevens-Johnson (peu fréquent), nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) (rare) et érythème polymorphe (rare).

Le patient qui développe une éruption cutanée doit être étroitement surveillé ; le traitement par VORICONAZOLE TEVA doit être interrompu si les lésions progressent. Des réactions de photosensibilité telles que éphélides, lentigo et kératose actinique ont été signalées, en particulier lors des traitements prolongés (voir rubrique 4.4).

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés chez les patients traités par du voriconazole au long cours ; le mécanisme n'a pas été établi (voir rubrique 4.4).

Tests de la fonction hépatique

Au cours du programme clinique de voriconazole, l'incidence globale des élévations des transaminases > 3 x LSN (non nécessairement associées à un effet indésirable) était de 18,0 % (319/1 768) chez les adultes et 25,8 % (73/283) chez les enfants ayant reçu du voriconazole dans le cadre d'une utilisation thérapeutique ou prophylactique. Les anomalies des tests de la fonction hépatique peuvent être dues à des concentrations plasmatiques et/ou à des doses plus élevées. La majorité de ces tests anormaux a été résolue au cours du traitement soit sans adaptation posologique, soit après adaptation posologique ou après arrêt du traitement.

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

Prophylaxie

Dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert, comparant le voriconazole à l'itraconazole dans la prophylaxie primaire chez des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable, l'arrêt définitif du voriconazole du fait de la survenue d'EI a été rapporté chez 39,3 % des sujets, contre 39,6 % dans le bras traité par itraconazole. Les EI hépatiques apparus sous traitement ont conduit à l'arrêt définitif 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 dans des essais cliniques chez 288 enfants âgés de 2 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). La sécurité 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 de sécurité 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 (particulièrement les érythèmes) pourraient être plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes. Chez 22 patients âgés de moins de 2 ans ayant reçu du voriconazole dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, les effets indésirables suivants (pour lesquels une relation avec le voriconazole ne pouvait être exclue) ont été rapportés : réaction de photosensibilité (1), arythmie (1), pancréatite (1), augmentation de la bilirubine sanguine (1), élévation des enzymes hépatiques (1), rash (1) et œdème papillaire (1). Depuis la commercialisation, des cas de pancréatite ont été rapportés chez des enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antifongiques systémiques ; dérivés triazolés, code ATC : J02AC03.

Mécanisme d'action

Le voriconazole est un antifongique triazolé. Le mode d'action principal du voriconazole est 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 cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du voriconazole. Le voriconazole a montré une plus grande sélectivité pour les enzymes du cytochrome P450 fongiques que pour les autres systèmes enzymatiques du cytochrome P450 mammifères.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans 10 essais cliniques, la médiane des concentrations plasmatiques moyennes et maximales chez les sujets pris individuellement était respectivement de 2425 ng/ml (écart interquartile : 1193 à 4380 ng/ml) et de 3742 ng/ml (écart interquartile : 2027 à 6302 ng/ml). Aucune relation positive n'a été observée entre les concentrations plasmatiques moyennes, maximales ou minimales du voriconazole et son efficacité dans les essais cliniques et cette relation n'a pas été étudiée dans les études sur la prophylaxie.

Les analyses pharmacocinétique/pharmacodynamique des données issues des essais cliniques ont permis d'établir une relation positive entre les concentrations plasmatiques de voriconazole et les anomalies des tests de la fonction hépatique ainsi que les troubles visuels. Les adaptations de la posologie n'ont pas été étudiées dans les études sur la prophylaxie.

Efficacité clinique et sécurité

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

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

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

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

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

Valeurs critiques

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

Les espèces les plus fréquemment responsables d'infections chez l'homme sont *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* et *C. krusei*, toutes présentant habituellement des concentrations minimales inhibitrices (CMI) au voriconazole inférieures à 1 mg/l.

Cependant l'activité *in vitro* du voriconazole sur les espèces de *Candida* n'est pas uniforme. Pour *C. glabrata* particulièrement, les CMI au voriconazole sont proportionnellement plus élevées pour les isolats résistants au fluconazole que pour les isolats sensibles au fluconazole. Il est donc fortement recommandé d'identifier l'espèce de *Candida*. Si un test de sensibilité à l'antifongique est disponible, les résultats des CMI peuvent être interprétés en utilisant les valeurs critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Valeurs critiques EUCAST

Espèces de <i>Candida</i>	CMI critiques (mg/l)	
	≤ S (Sensible)	> R (Résistant)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Données insuffisantes	
<i>Candida krusei</i> ³	Données insuffisantes	
<i>Autres Candida spp.</i> ⁴	Données insuffisantes	

¹ Les souches avec des valeurs de CMI au-dessus de la valeur critique de sensibilité (S) sont rares, ou non encore reportées. L'identification et les tests de sensibilité microbiologique sur de telles souches doivent être répétés et si le résultat est confirmé la souche doit être envoyée à un laboratoire de référence.

² Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole chez les patients présentant des infections à *C. glabrata* était inférieure de 21 % par rapport aux infections à *C. albicans*, *C. parapsilosis* and *C. tropicalis*. Des données *in vitro* ont montré une légère augmentation de la résistance de *C. glabrata* au voriconazole.

³ Dans les études cliniques, la réponse au voriconazole dans les infections à *C. krusei* était similaire à *C. albicans*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*. Toutefois, comme il n'y avait que 9 cas disponibles pour l'analyse EUCAST, il n'existe pas de données suffisantes permettant de définir des valeurs critiques pour *C. krusei*.

⁴ L'EUCAST n'a pas défini de valeurs critiques au voriconazole pour les espèces non identifiées.

Expérience clinique

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

Infections à *Aspergillus* - efficacité chez les patients présentant une infection à *Aspergillus* et à pronostic défavorable

Le voriconazole présente une activité fongicide *in vitro* contre *Aspergillus* spp. L'efficacité du voriconazole et son bénéfice en terme de survie comparés à l'amphotéricine B conventionnelle dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive aiguë ont été démontrés dans une étude ouverte, randomisée, multicentrique chez 277 patients immunodéprimés traités pendant 12 semaines. Le voriconazole était administré par voie intraveineuse avec une dose de charge de 6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures suivie par une dose d'entretien de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant un minimum de sept jours. Le relais par la forme orale pouvait alors se faire avec une dose de 200 mg toutes les 12 heures. La durée médiane du traitement par voriconazole IV était de 10 jours (écart : 2-85 jours). Après le traitement par voriconazole IV, la durée médiane de traitement par voriconazole par voie orale était de 76 jours (écart : 2-232 jours).

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

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

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

Candidémies chez les patients non neutropéniques

L'efficacité du voriconazole comparé au schéma amphotéricine B suivie de fluconazole dans le traitement des candidémies a été démontrée au cours d'une étude comparative en ouvert. Trois cent soixante-dix patients non neutropéniques (âgés de plus de 12 ans) présentant une candidémie documentée ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 248 traités par voriconazole. Neuf sujets inclus dans le groupe voriconazole et cinq inclus dans le groupe amphotéricine B suivie de fluconazole présentaient également une infection fongique profonde documentée. Les patients insuffisants rénaux ont été exclus de l'étude. La durée médiane de traitement a été de 15 jours dans les deux bras de traitement. Dans l'analyse principale, la réponse favorable évaluée en aveugle, par un comité

indépendant (Data Review Committee) était définie comme étant la résolution ou l'amélioration de tous les signes et symptômes cliniques de l'infection avec éradication de *Candida* du sang et des sites profonds infectés, 12 semaines après la fin du traitement (EOT). Les patients pour lesquels aucune évaluation n'a été faite 12 semaines après la fin du traitement ont été considérés comme des échecs. Dans cette analyse, une réponse favorable a été observée chez 41 % des patients inclus dans les deux bras de traitement.

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

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

Temps d'évaluation	Voriconazole (N = 248)	Amphotéricine B fluconazole (N = 122)
Fin du traitement	178 (72 %)	88 (72 %)
2 semaines après la fin du traitement	125 (50 %)	62 (51 %)
6 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	55 (45 %)
12 semaines après la fin du traitement	104 (42 %)	51 (42 %)

Infections réfractaires graves à *Candida*

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

Infections à *Scedosporium* et *Fusarium*

Le voriconazole est efficace contre les champignons pathogènes rares suivants :

Scedosporium spp. : une réponse positive au traitement sous voriconazole a été observée chez 16 patients sur 28 (6 réponses complètes, 10 partielles) présentant une infection à *S. apiospermum* et chez 2 patients sur 7 (2 réponses partielles) présentant une infection à *S. prolificans*. En outre, une réponse positive a été signalée chez 1 patient sur 3 présentant des infections dues à plus d'un organisme y compris *Scedosporium* spp.

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

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

Prophylaxie primaire des Infections Fongiques Invasives – Efficacité chez les receveurs d'une GCSH sans antécédents d'IFI probable ou prouvée

Le voriconazole a été comparé à l'itraconazole en prophylaxie primaire dans une étude multicentrique, comparative menée en ouvert et portant sur des adultes et des adolescents receveurs d'une GCSH allogénique sans antécédents d'IFI prouvée ou probable.

Le Succès était défini comme la capacité à poursuivre la prophylaxie par le médicament de l'étude pendant 100 jours après la GCSH (sans interruption de plus de 14 jours) et la survie sans IFI prouvée

ou probable pendant 180 jours après la GCSH. Le groupe en intention de traiter modifiée (ITTm) incluait 465 receveurs d'une GCSH allogénique, dont 45 % de patients présentant une LAM. Sur l'ensemble des patients, 58 % avaient reçu un conditionnement myéloablatif. La prophylaxie par le médicament de l'étude a été démarrée immédiatement après la GCSH : 224 patients ont reçu du voriconazole et 241 de l'itraconazole. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 96 jours pour le voriconazole et de 68 jours pour l'itraconazole dans le groupe ITTm.

Les taux de réussite et les critères secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous :

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

* Critère principal de l'étude

** Différence de proportions, IC à 95 % et valeurs p obtenues après ajustement pour la randomisation

Les taux d'IFI apparues jusqu'au Jour 180 et le critère principal de l'étude, c'est-à-dire le Succès de la prophylaxie à 180 jours, pour les patients présentant une LAM ou sous conditionnement myéloablatif, respectivement, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

LAM

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

* Critère principal de l'étude

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

*** Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation

Conditionnement myéloablatif

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

* Critère principal de l'étude

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

*** Différence de proportions, IC à 95 % obtenus après ajustement pour la randomisation

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

Le voriconazole a été évalué dans la prophylaxie secondaire au cours d'une étude multicentrique, non comparative menée en ouvert et portant sur des adultes receveurs d'une GCSH allogénique avec antécédents d'IFI prouvée ou probable. Le critère principal de l'étude était le taux de survenue d'IFI prouvée ou probable pendant la première année après la GCSH. Le groupe ITTm incluait 40 patients avec antécédents d'IFI, dont 31 ayant présenté une aspergillose, 5 une candidose et 4 une autre IFI. La durée médiane de la prophylaxie par le médicament de l'étude était de 95,5 jours dans le groupe ITTm.

Des IFI prouvée ou probable se sont développées chez 7,5 % (3/40) des patients pendant la première année après la GCSH incluant une candidémie, une scédosporiose (les deux étant des rechutes d'une précédente IFI) et une zygomycose. Le taux de survie était de 80,0 % (32/40) au jour 180 et de 70,0 % (28/40) à un an.

Durée du traitement

Dans les études cliniques, 705 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 12 semaines ; 164 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Population pédiatrique

Cinquante-trois enfants âgés de 2 à moins de 18 ans ont été traités par voriconazole lors de deux essais cliniques prospectifs, ouverts, non comparatifs et multicentriques. Une étude a recruté 31 patients atteints d'aspergillose invasive (AI) possible, prouvée ou probable, dont 14 patients ont présenté une AI prouvée ou probable et ont été inclus dans les analyses d'efficacité du groupe 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 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.

Etudes cliniques portant sur l'intervalle QTc

Une étude en cross-over, contrôlée contre placebo, randomisée, à dose unique, destinée à évaluer l'effet sur l'intervalle QTc, a été conduite chez des volontaires sains avec trois doses orales de voriconazole et de kétoconazole. Les allongements maximaux moyens du QTc, à partir de la valeur basale, ajustés par rapport au placebo, après 800, 1200 et 1600 mg de voriconazole ont été respectivement de 5,1, 4,8, 8,2 msec et de 7,0 msec après 800 mg de kétoconazole. Aucun sujet, quel que soit le groupe, n'a eu d'allongement du QTc \geq 60 msec par rapport à la valeur basale et aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec pouvant être cliniquement significative.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales

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

Le voriconazole a un profil pharmacocinétique non linéaire dû à une saturation de son métabolisme. L'exposition augmente de façon plus que proportionnelle à la dose. Il est estimé qu'en moyenne, une augmentation de la posologie orale de 200 mg 2 fois par jour à 300 mg 2 fois par jour multiplie l'exposition (ASC_7) par 2,5. La dose d'entretien de 200 mg par voie orale (ou 100 mg pour les patients de moins de 40 kg) équivaut à une exposition à une dose de 3 mg/kg de voriconazole IV. Une dose

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

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

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

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

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

Élimination

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

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

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

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

Sexe

Dans une étude à administrations répétées par voie orale, la C_{max} et l' ASC_T de femmes jeunes et saines étaient respectivement de 83 et 113 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes

(18 à 45 ans) et sains. Dans la même étude, chez les sujets âgés sains (≥ 65 ans), aucune différence significative de la C_{max} et de l' ASC_T n'a été observée entre les femmes et les hommes.

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

Sujets âgés

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

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

Population pédiatrique

Les doses recommandées chez les enfants et les adolescents sont basées sur les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 112 enfants immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans et 26 adolescents immunodéprimés âgés de 12 à moins de 17 ans. Les doses intraveineuses répétées de 3, 4, 6, 7 et 8 mg/kg deux fois par jour et les doses orales répétées (utilisant la poudre pour suspension buvable) de 4 mg/kg, 6 mg/kg, et 200 mg deux fois par jour étaient étudiées dans 3 études pharmacocinétiques pédiatriques. Les doses de charge intraveineuses de 6 mg/kg IV deux fois par jour le jour 1, suivies d'une dose intraveineuse de 4 mg/kg deux fois par jour et 300 mg en comprimés pelliculés deux fois par jour par voie orale étaient étudiées dans une étude pharmacocinétique chez des adolescents. La variabilité inter-individuelle observée chez les enfants était plus importante en comparaison aux adultes.

Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations pédiatrique et adulte a montré que l'exposition totale prévue (ASC_T) chez les enfants recevant une dose intraveineuse de charge de 9 mg/kg était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose intraveineuse de charge de 6 mg/kg. Les expositions totales prévues chez les enfants recevant des doses intraveineuses d'entretien de 4 et 8 mg/kg deux fois par jour étaient respectivement comparables à celles obtenues chez les adultes recevant 3 et 4 mg/kg par voie intraveineuse deux fois par jour. L'exposition totale prévue chez les enfants recevant une dose orale d'entretien de 9 mg/kg (maximum de 350 mg) deux fois par jour était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose orale de 200 mg deux fois par jour. Une dose intraveineuse de 8 mg/kg conduira à une exposition au voriconazole environ 2 fois plus élevée qu'une dose orale de 9 mg/kg.

Une dose d'entretien intraveineuse plus élevée chez les enfants que chez les adultes reflète une capacité d'élimination plus élevée chez les enfants due à un rapport plus élevé entre la masse hépatique et la masse corporelle.

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

Les expositions au voriconazole chez la majorité des adolescents étaient comparables à celles obtenues chez les adultes recevant les mêmes posologies. Cependant, une exposition plus faible a été observée chez certains jeunes adolescents ayant un faible poids corporel, en comparaison aux adultes. Il est probable que ces sujets puissent métaboliser le voriconazole de la même façon qu'un enfant. Selon une analyse pharmacocinétique de population, les adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg doivent recevoir les doses utilisées chez les enfants (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Dans une étude à administrations orales répétées, l'ASC_T est similaire chez des sujets présentant une cirrhose hépatique modérée (Child-Pugh B) recevant 100 mg deux fois par jour en dose d'entretien et chez des sujets ayant une fonction hépatique normale et recevant 200 mg deux fois par jour. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé nu :

Lactose monohydraté, croscarmellose de sodium, povidone K25, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose 5 mPa.s, glycérol 85 %, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées PVC/ Aluminium.

Boîte de 2x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 98x1 et 100x1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires PVC/ Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 300 591 2 8 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 591 3 5 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 591 5 9 : 28 x 1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/Aluminium).
- 34009 300 591 6 6 : 56 x 1 comprimés sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/Aluminium).

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

12/07/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/10/2016

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Liste I.