1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VFEND 40 mg/mL poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de suspension buvable contient 40 mg de voriconazole après reconstitution avec de l'eau.
Chaque flacon contient 3 g de voriconazole

Excipients à effet notoire :
Chaque mL de suspension contient 0,54 g de saccharose.
Chaque mL de suspension contient 2,40 mg de benzoate de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable
Poudre blanche à blanc cassé

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

VFEND 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.

VFEND 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).

VFEND est aussi disponible en comprimés pelliculés dosés à 50 mg et 200 mg et en poudre pour solution pour perfusion dosée à 200 mg.

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 VFEND, 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	**Suspension buvable**	
		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	10 mL (400 mg) toutes les 12 heures	5 mL (200 mg) toutes les 12 heures
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	4 mg/kg deux fois par jour	5 mL (200 mg) deux fois par jour	2,5 mL (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 7,5 mL (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 3,75 mL (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 1,25 mL (50 mg) pour revenir à la dose d'entretien de 5 mL (200 mg) deux fois par jour [ou 2,5 mL (100 mg) deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg].

En cas d'utilisation en prophylaxiee, 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	**Suspension buvable**
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	0,225 mL/kg (9 mg/kg) deux fois par jour [dose maximale de 8,75 mL (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 oraleschez les enfants sont basées sur des études dans lesquelles 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 0,025 mL/kg (1 mg/kg) [ou par paliers de 1,25 mL (50 mg) si la dose orale maximale de 8,75 mL (350 mg) était utilisée initialement]. Si le patient ne tolère pas le traitement, réduire la posologie par paliers de 0,025 mL/kg (1 mg/kg)

[ou par paliers de 1,25 mL (50 mg) si la dose orale maximale de 8,75 mL (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 4et 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 5 mL (200 mg) à 10 mL (400 mg) par voie orale, deux fois par jour [de 2,5 mL (100 mg) à 5 mL (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 5 mL (200 mg) à 8,75 mL (350 mg) par voie orale, deux fois par jour [de 2,5 mL (100 mg) à 5 mL (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 10 mL (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).

Sujets âgés
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 4 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 de VFEND 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 de VFEND 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
La suspension buvable de VFEND doit être prise au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

4.3 Contre-indications

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

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

L'administration concomitante du voriconazole est contre-indiquée avec les médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP3A4 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.5) :

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

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

- Administration concomitante avec la rifampicine, la carbamazépine, les barbituriques d'action longue (ex. phénobarbital) et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

- Efavirenz :

L'administration concomitante de doses standards de voriconazole avec des doses d'éfavirenz supérieures ou égales à 400 mg une fois par jour est contre-indiquée (voir rubrique 4.5). Pour des informations sur l'administration concomitante du voriconazole et pour des doses plus faibles d'éfavirenz, voir rubrique 4.4.

- Ritonavir :

L'administration concomitante avec des doses élevées de ritonavir (400 mg et plus deux fois par jour) est contre-indiquée (voir rubrique 4.5). Pour des informations sur l'administration concomitante avec des doses plus faibles de ritonavir, voir rubrique 4.4.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Système cardiovasculaire
Le voriconazole a été associé à un allongement de l'intervalle 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 VFEND. 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 VFEND 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 VFEND 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 cutanés graves

- Phototoxicité

VFEND a également été associé à des cas de phototoxicité, incluant des réactions telles que éphélides, lentigo, kératose actinique et des cas de pseudo-porphyrie. Il existe un risque potentiel accru de réactions cutanées/toxicité en cas d'utilisation concomitante d'agents photosensibilisants (par exemple, le méthotrexate, etc.). Il est recommandé à tous les patients, y compris les enfants, de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement par VFEND et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires ayant un indice de protection (IP) élevé.

- Carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC)

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

- Réactions indésirables cutanées sévères

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de deux ans n'ont pas été établies (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.

- Effets indésirables cutanés graves (incluant CEC)

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 photovieillissement 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).

Glasdégib (substrat du CYP3A4)
Il est attendu que l'administration concomitante de voriconazole augmente les concentrations plasmatiques de glasdégib et augmente le risque d'allongement de l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5). Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il est recommandé d'effectuer fréquemment une surveillance ECG.

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

Rifabutine (inducteur puissant du CYP450)
Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (par exemple 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).

Evérolimus (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 (par exemple sufentanil) doit être envisagée lors de l'administration concomitante avec le voriconazole (voir rubrique 4.5). Puisque l'administration concomitante de l'alfentanil avec le voriconazole prolonge la demi-vie de l'alfentanil de 4 fois et que d'après la publication d'une étude indépendante, l'administration concomitante de voriconazole et de fentanyl a entraîné une augmentation de l'ASC0-∞ 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 (par exemple 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 Cmax et de l'ASC_{τ} 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).

Excipients

Saccharose
Ce médicament contient 0,54 g de saccharose par mL. Cela devrait être pris en compte chez les patients atteints de diabète sucré. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament. Peut être nocif pour les dents.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 5 mL de suspension. Les patients suivant un régime hyposodé doivent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

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

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 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, en particulier pour les substances métabolisées par le CYP3A4 puisque le voriconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 bien que l'augmentation de l'ASC dépende du substrat (voir le tableau ci-dessous).

Sauf spécification contraire, toutes les études d'interaction ont été conduites chez des sujets sains adultes de sexe masculin après administrations multiples de 200 mg 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. L'administration concomitante 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 et l'ivabradine), (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 par classe thérapeutique. 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 (↔), en dessous (↓) ou au-dessus (↑) de la fourchette 80-125 %. L'astérisque (*) indique une interaction réciproque. ASC_τ, 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.

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

Médicament	**Interaction** **Changements de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandations en cas d'administration concomitante**
Antiacides		
Cimétidine (400 mg deux fois par jour) *[inhibiteur non spécifique du CYP450 et augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} ↑ 18 % Voriconazole ASC_τ ↑ 23 %	Aucune adaptation posologique
Oméprazole (40 mg une fois par jour)* *[inhibiteur du CYP2C19 ; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]*	Oméprazole C_{max} ↑ 116 % Oméprazole ASC_τ ↑ 280 % Voriconazole C_{max} ↑ 15 % Voriconazole ASC_τ ↑ 41 % D'autres inhibiteurs de la pompe à protons, substrats du CYP2C19, peuvent également être inhibés par le voriconazole et entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	Aucune adaptation de la posologie du voriconazole n'est recommandée. Lorsqu'un traitement par voriconazole est instauré chez 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.
Ranitidine (150 mg deux fois par jour) *[augmente le pH gastrique]*	Voriconazole C_{max} et ASC_τ ↔	Aucune adaptation posologique
Antiarythmiques		
Digoxine (0,25 mg une fois par jour) *[substrat de la glycoprotéine P]*	Digoxine C_{max} ↔ Digoxine ASC_τ ↔	Aucune adaptation posologique
Quinidine *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de quinidine peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Antibactériens		
Flucloxacilline *[inducteur du CYP450]*	Une diminution significative des concentrations plasmatiques de voriconazole a été rapportée.	Si l'administration concomitante de voriconazole et de flucloxacilline ne peut pas être évitée, surveiller la perte potentielle d'efficacité du voriconazole (par exemple, par un suivi thérapeutique des médicaments) ; une augmentation de la dose de voriconazole peut se révéler nécessaire.
Antibiotiques du groupe des macrolides Azithromycine (500 mg une fois par jour) Érythromycine (1 g deux fois par jour) *[inhibiteur du CYP3A4]*	 Voriconazole C_{max} et ASC_τ ↔ Voriconazole C_{max} et ASC_τ ↔ L'effet du voriconazole sur l'érythromycine ou l'azithromycine est inconnu.	Aucune adaptation posologique

Rifabutine *[inducteur puissant du CYP450]* 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administrée avec 350 mg de voriconazole deux fois par jour)* 300 mg une fois par jour (administrée avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 69 % Voriconazole ASCτ ↓ 78 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↓ 4 % Voriconazole ASCτ ↓ 32 % Rifabutine C_{max} ↑ 195 % Rifabutine ASCτ ↑ 331 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 104 % Voriconazole ASCτ ↑ 87 %	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 de formule sanguine et des effets indésirables liés à la rifabutine (par exemple, uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole.
Rifampicine (600 mg une fois par jour) *[inducteur puissant du CYP450]*	Voriconazole C_{max} ↓ 93 % Voriconazole ASCτ ↓ 96 %	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Agents anticancéreux		
Glasdégib *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de glasdégib et d'augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc.	Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il est recommandé d'effectuer fréquemment une surveillance ECG (voir rubrique 4.4).
Trétinoïne *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole peut augmenter les concentrations de trétinoïne et augmenter le risque d'effets indésirables (syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, hypercalcémie).	Une adaptation posologique de la trétinoïne est recommandée pendant le traitement par le voriconazole et après son arrêt.
Inhibiteurs de la tyrosine kinase, notamment (liste non exhaustive) : axitinib, bosutinib, cabozantinib, céritinib, cobimétinib, dabrafénib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la tyrosine kinase métabolisés par le CYP3A4.	Si l'administration concomitante ne peut être évitée, une réduction de la posologie des inhibiteurs de la tyrosine kinase et une surveillance clinique étroite sont recommandées (voir rubrique 4.4).
Vénétoclax *[substrat du CYP3A]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques de vénétoclax.	L'administration concomitante de voriconazole est **contre-indiquée** au début du traitement et pendant la phase de titration de dose de vénétoclax (voir rubrique 4.3). Une réduction de la dose de vénétoclax est requise, comme indiqué dans les informations de prescription du vénétoclax pour la dose quotidienne stable ; une surveillance étroite des signes de toxicité est recommandée.
Alcaloïdes de la pervenche, notamment (liste non exhaustive) : vincristine et vinblastine *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche et de provoquer une neurotoxicité.	Une réduction de la posologie des alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.
Anticoagulants		
Warfarine (30 mg en dose unique, administrée avec 300 mg de voriconazole deux fois par jour) *[substrat du CYP2C9]* Autres coumarines orales, notamment (liste non exhaustive) : phénprocoumone, acénocoumarol *[substrats des CYP2C9 et CYP3A4]*	Le temps de prothrombine a été augmenté au maximum d'environ 2 fois. Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des coumarines et donc d'augmenter le temps de prothrombine.	Une surveillance étroite du temps de prothrombine ou d'autres tests appropriés de l'anticoagulation est recommandée et la posologie des anticoagulants doit être ajustée en conséquence.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine et barbituriques d'action longue, notamment (liste non exhaustive) : phénobarbital, méphobarbital *[inducteurs puissants du CYP450]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, la carbamazépine et les barbituriques d'action longue sont susceptibles de diminuer significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)

Phénytoïne *[substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450]* 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administrée avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 49 % Voriconazole ASCτ ↓ 69 % Phénytoïne C_{max} ↑ 67 % Phénytoïne ASCτ ↑ 81 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 34 % Voriconazole ASCτ ↑ 39 %	L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. Une surveillance étroite des taux plasmatiques de phénytoïne est recommandée. La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg deux fois par jour par voie intraveineuse ou de 200 mg à 400 mg par voie orale deux fois par jour (ou de 100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2).
Antidiabétiques		
Sulfonylurées, notamment (liste non exhaustive) : tolbutamide, glipizide, glyburide *[substrats du CYP2C9]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des sulfonylurées et donc de provoquer une hypoglycémie.	Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. Une réduction de la posologie des sulfonylurées doit être envisagée.
Antifongiques		
Fluconazole (200 mg une fois par jour) *[inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57 % Voriconazole ASCτ ↑ 79 % Fluconazole C_{max} non déterminée Fluconazole ASCτ non déterminée	La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est administré à la suite du fluconazole.
Antihistaminiques		
Astémizole *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Terfénadine *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de terfénadine peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Agents anti-VIH		
Indinavir (800 mg trois fois par jour) *[inhibiteur et substrat du CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole ASCτ ↔	Aucune adaptation posologique
Ritonavir (inhibiteur de la protéase) *[inducteur puissant du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]* Dose élevée (400 mg deux fois par jour) Dose faible (100 mg deux fois par jour)*	 Ritonavir C_{max} et ASCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66 % Voriconazole ASCτ ↓ 82 % Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir ASCτ ↓ 13 % Voriconazole C_{max} ↓ 24 % Voriconazole ASCτ ↓ 39 %	 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). 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.
Autres inhibiteurs de la protéase du VIH, notamment (liste non exhaustive) : saquinavir, amprénavir et nelfinavir* *[substrats et inhibiteurs du CYP3A4]*	Aucune étude clinique n'a été menée sur le sujet. Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les inhibiteurs de la protéase du VIH.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.

Éfavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, INNTI) *[inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]* Éfavirenz 400 mg une fois par jour administré avec 200 mg de voriconazole deux fois par jour* Éfavirenz 300 mg une fois par jour administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour*	Éfavirenz C_{max} ↑ 38 % Éfavirenz ASCτ ↑ 44 % Voriconazole C_{max} ↓ 61 % Voriconazole ASCτ ↓ 77 % Comparativement à 600 mg d'éfavirenz une fois par jour, Éfavirenz C_{max} ↔ Éfavirenz ASCτ ↑ 17 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 23 % Voriconazole ASCτ ↓ 7 %	L'utilisation de doses standard de voriconazole avec des doses d'éfavirenz de 400 mg une fois par jour ou plus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3). Le voriconazole peut être administré avec l'éfavirenz, si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg deux fois par jour et la dose d'éfavirenz est diminuée à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'éfavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), notamment (liste non exhaustive) : délavirdine, névirapine* *[substrats du CYP3A4 ; inhibiteurs ou inducteurs du CYP450]*	Aucune étude clinique n'a été menée sur le sujet. Des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les INNTI et que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des INNTI. Les résultats de l'effet de l'éfavirenz sur le voriconazole suggèrent que le métabolisme du voriconazole pourrait être induit par les INNTI.	Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.
Antipsychotiques		
Lurasidone *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques de la lurasidone.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Pimozide *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Antiviraux		
Létermovir *[inducteur du CYP2C9 et du CYP2C19]*	Voriconazole C_{max} ↓ 39 % Voriconazole ASC_{0-12} ↓ 44 % Voriconazole C_{12} ↓ 51 %	Si l'administration concomitante de voriconazole et de létermovir ne peut être évitée, la perte d'efficacité du voriconazole doit être surveillée.
Benzodiazépines		
[substrats du CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg par voie intraveineuse en dose unique) Midazolam (7,5 mg par voie orale en dose unique) Autres benzodiazépines, notamment (liste non exhaustive) : triazolam, alprazolam	D'après la publication d'une étude indépendante, Midazolam $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 fois D'après la publication d'une étude indépendante, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 fois Midazolam $ASC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 fois Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des autres benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et d'induire un effet sédatif prolongé.	Une réduction de la dose des benzodiazépines doit être envisagée.
Agents cardiovasculaires		
Ivabradine *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques d'ivabradine peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Potentiateur de CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)		
Ivacaftor *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques d'ivacaftor avec un risque d'augmentation des effets indésirables.	Une réduction de la dose d'ivacaftor est recommandée.
Dérivés de l'ergot de seigle		

Alcaloïdes de l'ergot de seigle, notamment (liste non exhaustive) : ergotamine et dihydroergotamine *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle et d'entraîner de l'ergotisme.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Agents de la motilité gastro-intestinale		
Cisapride *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de cisapride peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Médicaments à base de plantes		
Millepertuis *[inducteur du CYP450, inducteur de la glycoprotéine P]* 300 mg trois fois par jour (administré avec une dose unique de 400 mg de voriconazole)	D'après la publication d'une étude indépendante, Voriconazole $ASC_{0-\infty}$ ↓ 59 %	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Immunosuppresseurs		
[substrats du CYP3A4] Ciclosporine (chez des transplantés rénaux stables, recevant un traitement chronique par ciclosporine)	 Ciclosporine C_{max} ↑ 13 % Ciclosporine ASC_{τ} ↑ 70 %	 Lorsqu'un traitement par voriconazole est instauré chez un patient déjà sous traitement par ciclosporine, il est recommandé de diviser par deux la dose de ciclosporine et de surveiller étroitement les concentrations de ciclosporine. Des concentrations élevées de ciclosporine ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est arrêté, les concentrations de ciclosporine doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire. L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée, car le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations d'évérolimus (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est **contre-indiquée** (voir rubrique 4.3).
Évérolimus *[également substrat de la glycoprotéine p]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques d'évérolimus.	Lorsqu'un traitement par voriconazole est instauré chez un patient déjà sous traitement par tacrolimus, il est recommandé de diviser par trois la dose de tacrolimus et de surveiller étroitement les concentrations du tacrolimus. Des concentrations augmentées de tacrolimus ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est arrêté, les concentrations de tacrolimus doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.
Sirolimus (dose unique de 2 mg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 fois Sirolimus $ASC_{0-\infty}$ ↑ 11 fois	
Tacrolimus (dose unique de 0,1 mg/kg)	Tacrolimus C_{max} ↑ 117 % Tacrolimus ASC_t ↑ 221 %	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Voclosporine	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques de voclosporine.	
Acide mycophénolique (dose unique de 1 g) *[substrat de l'UDP glucuronyl transférase]*	Acide mycophénolique C_{max} ↔ Acide mycophénolique ASC_t ↔	Aucune adaptation posologique
Agents hypolipémiants/inhibiteurs de la HMG-CoA réductase		
Statines (par exemple, lovastatine) *[substrats du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et qui pourraient entraîner une rhabdomyolyse.	Si l'administration concomitante de voriconazole avec des statines métabolisées par le CYP3A4 ne peut être évitée, une réduction de la posologie de la statine doit être envisagée.
Antagonistes sélectifs non stéroïdiens du récepteur minéralocorticoïde (RM)		

Finérénone *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques de finérénone.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Éplérénone [substrat du CYP3A4]	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques d'éplérénone.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		
[substrats du CYP2C9] Ibuprofène (dose unique de 400 mg) Diclofénac (dose unique de 50 mg)	S-Ibuprofène C_{max} ↑ 20 % S-Ibuprofène $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diclofénac C_{max} ↑ 114 % Diclofénac $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration des AINS est recommandée. Une réduction de la posologie des AINS peut être nécessaire.
Opioïdes		
Opiacés d'action longue *[substrats du CYP3A4]* Oxycodone (dose unique de 10 mg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Oxycodone C_{max} ↑ 1,7 fois Oxycodone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 fois	Une réduction de la posologie de l'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, hydrocodone) doit être envisagée. Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire.
Méthadone (32-100 mg une fois par jour) *[substrat du CYP3A4]*	R-méthadone (active) C_{max} ↑ 31 % R-méthadone (active) ASC_{τ} ↑ 47 % S-méthadone C_{max} ↑ 65 % S-méthadone ASC_{τ} ↑ 103 %	Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration de méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire.
Opiacés d'action rapide *[substrats du CYP3A4]* Alfentanil (dose unique de 20 µg/kg, administré avec de la naloxone) Fentanyl (dose unique de 5 µg/kg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Alfentanil $ASC_{0-\infty}$ ↑ 6 fois D'après la publication d'une étude indépendante, Fentanyl $ASC_{0-\infty}$ ↑ 1,34 fois	Une réduction de la posologie d'alfentanil, de fentanyl et d'autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, sufentanil) doit être envisagée. Une surveillance prolongée et fréquente de l'apparition de dépression respiratoire et d'autres effets indésirables associés aux opiacés est recommandée.
Antagonistes des récepteurs aux opioïdes		
Naloxégol *[substrat du CYP3A4]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques du naloxégol.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)
Contraceptifs oraux		
Contraceptifs oraux* *[substrat du CYP3A4 ; inhibiteur du CYP2C19]* Noréthistérone/éthinylestradiol (1 mg/0,035 mg une fois par jour)	Éthinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Éthinylestradiol ASC_{τ} ↑ 61 % Noréthistérone C_{max} ↑ 15 % Noréthistérone ASC_{τ} ↑ 53 % Voriconazole C_{max} ↑ 14 % Voriconazole ASC_{τ} ↑ 46 %	Une surveillance des effets indésirables liés à l'administration des contraceptifs oraux, en plus de ceux associés au voriconazole, est recommandée.
Stéroïdes		
Corticostéroïdes Prednisolone (dose unique de 60 mg) *[substrat du CYP3A4]*	Prednisolone C_{max} ↑ 11 % Prednisolone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Aucune adaptation posologique Les patients sous traitement au long cours par voriconazole et corticostéroïdes (incluant les corticostéroïdes par voie inhalée tels que le budésonide et les corticostéroïdes par voie intranasale) doivent être étroitement surveillés en vue de détecter tout dysfonctionnement de la corticosurrénale, tant pendant le traitement que lors de l'arrêt du voriconazole (voir rubrique 4.4).
Antagonistes des récepteurs de la vasopressine		
Tolvaptan *[substrat du CYP3A]*	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques du tolvaptan.	**Contre-indiqué** (voir rubrique 4.3)

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données pertinentes disponibles sur l'utilisation de VFEND 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.

VFEND 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 VFEND.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Le profil de sécurité du voriconazole chez l'adulte est fondé sur une banque de données globale incluant plus de 2000 sujets (dont 1603 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 1873 adultes provenant d'un ensemble d'études cliniques dans le traitement (1603) et dans la prophylaxie (270) .

Les catégories de fréquence sont exprimées comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 et < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 et < 1/1000) ; 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 ≥ 1/10**	**Fréquent ≥ 1/100, < 1/10**	**Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Infections et infestations		sinusite	colite pseudomembraneuse		

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		carcinome épidermoïde cutané (y compris CEC *in situ* ou maladie de Bowen)*,**			
Affections hématologiques et du système lymphatique		agranulocytose[1], pancytopénie, thrombocytopénie[2], leucopénie, anémie	défaillance de la moelle osseuse, lymphadénopathie, éosinophilie	coagulation 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], crise 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, rythme nodal	
Affections vasculaires		hypotension, phlébite	thrombophlébite, lymphangite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	détresse respiratoire[9]	syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire			
Affections gastro-intestinales	diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, nausées	chéilite, dyspepsie, constipation, gingivite	péritonite, pancréatite, œdème de la langue, duodénite, gastro-entérite, glossite		
Affections hépatobiliaires	anomalie des tests de la fonction hépatique	ictère, ictère cholestatique, hépatite[10]	insuffisance hépatique, hépatomégalie, cholécystite, cholélithiase		

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash	dermatite exfoliative, alopécie, éruption maculo-papuleuse, prurit, érythème, phototoxicité**	syndrome de Stevens-Johnson[8], purpura, urticaire, dermatite allergique, éruption papuleuse, éruption maculaire, eczéma	nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)[8], syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome DRESS)[8], angio-œdème, kératose actinique*, pseudo-porphyrie, 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 d'injection, syndrome pseudogrippal		
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
** La catégorie de fréquence est basée sur une étude observationnelle utilisant des données en conditions réelles provenant de sources de données secondaires en Suède.
[1] Y compris 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 section « 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

Dysgueusie
Dans les données provenant des trois études de bioéquivalence utilisant la forme poudre pour suspension buvable, 12 (14 %) patients ont présenté une dysgueusie liée au traitement.

Atteintes visuelles
Dans les essais 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'atténuaient 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 mécanisme 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 observés sous VFEND, y compris syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (peu fréquent), nécrolyse épidermique toxique (NET) (syndrome de Lyell) (rare), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (Syndrome DRESS) (rare) et érythème polymorphe (rare) (voir rubrique 4.4).

Le patient qui développe une éruption cutanée doit être étroitement surveillé ; le traitement par VFEND doit être interrompu si les lésions progressent. Des réactions de photosensibilité 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 (y compris CEC *in situ* ou maladie de Bowen) ont été rapportés chez les patients traités par VFEND 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 % (319/1768) 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 les 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 dans la population pédiatrique 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 :
Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be - Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antifongiques systémiques, dérivés triazolés, Code ATC : 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 d'emploi
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. guillermondii, 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. marneffei, Phialophora richardsiae, Scopulariopsis brevicaulis* et *Trichosporon* spp., y compris les infections à *T. beigelii*.

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

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

Concentrations critiques
Des échantillons doivent être obtenus pour culture fongique et d'autres tests de laboratoire appropriés (sérologie, histopathologie), avant de débuter 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 concentrations critiques établies par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Concentrations critiques EUCAST

Espèces de Candida et Aspergillus	**Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) critiques (mg/L)**	
	≤S (Sensible)	**>R (Résistant)**
Candida albicans[1]	0,06	0,25
Candida dubliniensis[1]	0,06	0,25
Candida glabrata	Données insuffisantes (DI)	DI
Candida krusei	DI	DI
Candida parapsilosis[1]	0,125	0,25
Candida tropicalis[1]	0,125	0,25
Candida guilliermondii[2]	DI	DI
Concentrations critiques non liées à l'espèce pour *Candida*[3]	DI	DI
Aspergillus fumigatus[4]	1	1
Aspergillus nidulans[4]	1	1
Aspergillus flavus	DI[5]	DI[5]
Aspergillus niger	DI[5]	DI[5]
Aspergillus terreus	DI[5]	DI[5]
Concentrationrs critiques non liées à l'espèce[6]	DI	DI

1 Les souches avec des valeurs de CMI au-dessus de la concentration critique Sensible/Intermédiaire (S/I) sont rares, ou pas encore reportées. L'identification et les tests de sensibilité aux antifongiques sur de telles souches doivent être répétés et si le résultat est confirmé la souche doit être envoyée à un laboratoire de référence. Jusqu'à ce que des preuves soient obtenues concernant la réponse clinique pour les isolats confirmés avec une CMI au-dessus de la concentration critique de résistance actuelle, ils doivent être déclarés résistants. Une réponse clinique de 76 % a été obtenue dans les infections causées par les espèces mentionnées ci-dessous lorsque les CMI étaient inférieures ou égales aux seuils épidémiologiques. Par conséquent, les populations de type sauvage de *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* sont considérées comme sensibles.
2 Les valeurs seuils épidémiologiques de ces espèces sont en général plus élevés que celles pour *C. albicans*.
3 Les concentrations critiques non liées à l'espèce ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes des distributions de CMI des espèces spécifiques de *Candida*. Elles sont destinées à être utilisées uniquement pour les organismes ne présentant pas de concentrations critiques spécifiques.
4 La zone d'incertitude technique (ZIT) est 2. Signaler comme R avec le commentaire suivant « Dans certaines situations cliniques (formes d'infections non invasives), le voriconazole peut être utilisé à condition qu'une exposition suffisante soit assurée ».
5 Les valeurs seuils épidémiologiques pour ces espèces sont en général une dilution de raison 2 plus élevées que pour *A. fumigatus*.
6 Les concentrations critiques non liées à l'espèce n'ont pas été déterminées.

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 termes 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 7 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 l'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 5 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. 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)**
En 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 des cas d'infections à *C. krusei* (réponses complètes) et dans 6/8 des 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 à180 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 ouprobable . 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 essaiscliniques, 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 patient, quel que soit le groupe, n'a eu d'allongement du QTc ≥ 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_τ) 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 bioéquivalence a été établie entre le comprimé de 200 mg et la suspension buvable à 40 mg/mL lors de l'administration d'une dose de 200 mg. La prise simultanée de voriconazole suspension buvable en doses multiples et d'un repas riche en graisses réduit la C_{max} et l'ASC_τ de 58 % et 37% 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_τ) 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_τ 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_τ 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_{τ} 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_{τ} 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 phamacocinétiques 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_{τ}) 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, par 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/min) à sévère (clairance de la créatinine < 20 mL/min), 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 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_{τ} 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 minimes.

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Silice colloïdale anhydre
Dioxyde de titane (E171)
Gomme xanthane
Citrate de sodium
Acide citrique anhydre
Benzoate de sodium (E211)
Arôme naturel d'orange

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans
La durée de conservation de la suspension reconstituée est de 14 jours.
Suspension reconstituée : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C ; ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Pour les conditions de conservation après reconstitution, voir la rubrique 6.3
Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon de 100 mL en polyéthylène haute densité (HDPE) (muni d'une fermeture sécurité enfant en polypropylène) contient 45 g de poudre pour suspension buvable. Un godet doseur (gradué à 23 mL), une seringue pour administration orale de 5 mL et un adaptateur pour flacon sont aussi fournis.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Instructions pour la reconstitution :

1. Tapoter le flacon pour libérer la poudre.
2. Ajouter 2 godets doseurs d'eau, pour un volume total de 46 mL.
3. Agiter vigoureusement le flacon refermé pendant environ 1 minute.
4. Retirer le bouchon de sécurité enfant. Enfoncer l'adaptateur de flacon sur le goulot.
5. Remettre le bouchon en place.
6. Noter la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 14 jours).

Après reconstitution, le volume de la suspension est de 75 mL, permettant un volume utilisable de 70 mL.

Mode d'emploi :

Agiter le flacon refermé de suspension reconstituée pendant environ 10 secondes avant chaque utilisation.

Une fois reconstituée, VFEND suspension buvable ne doit être administrée qu'à l'aide de la seringue pour administration orale fournie dans chaque emballage. Se reporter à la notice patient pour plus de détails quant au mode d'utilisation.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/02/212/**026**

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

Date de première autorisation : 19 mars 2002
Date du dernier renouvellement : 21 février 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/02/26

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.
26B10