

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Voriconazole Hikma 200 mg poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 200 mg de voriconazole.

Après reconstitution chaque ml contient 10 mg de voriconazole. Une fois reconstituée, une dilution supplémentaire est nécessaire avant administration.

Excipient à effet notable

Chaque flacon contient 217,6 mg de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion (poudre pour perfusion).

Poudre lyophilisée blanche à presque blanche.

pH de la solution reconstituée: 4.0 to 7.0

Osmolalité: 500 ± 50 mOsm/kg

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

Voriconazole 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).

Il est recommandé d'administrer le voriconazole à un débit maximal de 3 mg/kg/heure pendant 1 à 3 heures.

Traitement

Adultes

Voriconazole Hikma 200 mg poudre pour solution pour perfusion, est administrée par voie intraveineuse uniquement. Les formes orales de voriconazole sont commercialisées par d'autres fabricants.

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

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

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

* Les formes orales de voriconazole sont commercialisées par d'autres fabricants.

**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 le patient ne tolère pas le traitement par voie intraveineuse à la dose de 4 mg/kg deux fois par jour, réduire la dose à 3 mg/kg deux fois par jour.

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

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

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

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

Pour ces jeunes adolescents de faible poids, la dose de voriconazole doit être la même que pour les enfants car leur métabolisme du voriconazole est plus proche de celui des enfants que de celui des adultes.

La posologie recommandée est la suivante :

	Voie intraveineuse	Voie orale*
Dose de charge (pendant les	9 mg/kg toutes les 12 heures	Non recommandée

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

* Les formes orales de voriconazole sont commercialisées par d'autres fabricants.

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.

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 par voie intraveineuse peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg. Si le patient ne tolère pas le traitement, réduire la posologie par voie intraveineuse par paliers de 1 mg/kg.

L'utilisation chez les enfants âgés de 2 à moins de 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, en fonction du risque de développement d'une infection fongique invasive (IFI), caractérisée par une neutropénie ou une immunosuppression. Elle peut être poursuivie jusqu'à 180 jours après la greffe uniquement 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 de manque d'efficacité ou d'événements indésirables liés au traitement. En cas d'événements indésirables liés au traitement, l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Adaptations posologiques en cas de co-administration

La phénytoïne ou la rifabutine peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg par voie intraveineuse, deux fois par jour, voir rubriques 4.4 et 4.5.

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

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

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une dysfonction rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), il se produit une accumulation du véhicule intraveineux, la SBECD. Chez ces patients, le voriconazole par voie orale doit être privilégié, sauf si l'évaluation du rapport bénéfice / risque justifie l'administration de la forme intraveineuse pour le patient. Il convient de surveiller étroitement les taux sériques de créatinine de ces patients et, en cas d'augmentation, il convient d'envisager le relais par la forme orale (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.

Le véhicule intraveineux, la SBECD, est hémodialysé à une clairance de 55 ml/min.

Insuffisance hépatique

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voriconazole Hikma doit être reconstitué et dilué (voir rubrique 6.6) avant d'être administré en perfusion intraveineuse. Ne pas injecter en bolus.

4.3 Contre-indications

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

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

Une administration concomitante avec la rifampicine, la carbamazépine ou le phénobarbital peut induire une diminution significative des concentrations plasmatiques de voriconazole (voir rubrique 4.5).

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 car l'éfavirenz diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à ces doses. Le voriconazole est également responsable d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'éfavirenz (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Une administration concomitante avec des doses élevées de ritonavir (400 mg et plus deux fois par jour) peut induire une diminution significative des concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à cette dose (voir rubrique 4.5, pour des doses plus faibles voir rubrique 4.4).

Une administration concomitante avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), substrats du CYP3A4 est contre-indiquée car ils induisent une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et peuvent entraîner de l'ergotisme (voir rubrique 4.5).

Une administration concomitante avec le sirolimus peut induire une augmentation significative des concentrations plasmatiques de sirolimus (voir rubrique 4.5).

Une administration concomitante avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est contre indiquée (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

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

Durée du traitement

La durée du traitement avec la forme intraveineuse ne devra pas dépasser 6 mois (voir rubrique 5.3).

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).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, principalement flush et nausées, ont été observées lors de l'administration de voriconazole par voie intraveineuse. En fonction de la sévérité des symptômes, l'arrêt du traitement pourra être envisagé (voir rubrique 4.8).

Toxicité hépatique

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

Surveillance de la fonction hépatique

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

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

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

Effets indésirables cutanés graves

- Phototoxicité

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

- Carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC)

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

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

Traitement à long terme

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

Des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) (y compris CEC *in situ* ou maladie de bowen) ont été rapportés lié à un traitement de VORICONAZOLE HIKMA à long terme.

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

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 du voriconazole. Les patients sous voriconazole sont susceptibles d'être traités simultanément par des médicaments néphrotoxiques et de présenter des affections concomitantes pouvant conduire à une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.8).

Surveillance de la fonction rénale

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

Surveillance de la fonction pancréatique

Les patients, particulièrement les enfants, qui présentent des facteurs de risque de pancréatite aiguë (par exemple chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH]), doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Voriconazole Hikma. 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'a pas été établie (voir rubriques 4.8 et 5.1). Le voriconazole est indiqué chez les enfants à partir de deux ans. Une fréquence accrue d'élévation des enzymes hépatiques a été observée dans la population pédiatrique (voir session 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 photovieillessement telles que des lentigos ou des éphélides, il est recommandé d'éviter de s'exposer au soleil et d'effectuer une surveillance dermatologique, même après l'arrêt du traitement.

Prophylaxie

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

Phénytoïne (substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450)

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

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

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

Rifabutine (inducteur 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).

Évérolimus (substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P)

L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car il est attendu que le voriconazole augmente significativement les concentrations d'évérolimus. Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander une adaptation posologique dans cette situation (voir rubrique 4.5).

Méthadone (substrat du CYP3A4)

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

Opiacés d'action rapide (substrat du CYP3A4)

Une réduction de la dose d'alfentanil, de fentanyl et des autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (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'ASC_{0-∞} moyenne du fentanyl, une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés (incluant une plus longue période de surveillance respiratoire) peut être nécessaire.

Opiacés d'action longue (substrat du CYP3A4)

Une réduction de la dose d'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par le CYP3A4 (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 C_{max} 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).

Teneur en sodium

Ce médicament contient 217,6 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 10,9% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 et inhibe leur activité. Les inhibiteurs ou les inducteurs de ces isoenzymes peuvent respectivement augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du voriconazole et le voriconazole peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du CYP450.

Sauf spécification contraire, toutes les études d'interaction ont été conduites chez des sujets sains adultes de sexe masculin après administrations multiples de 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), (voir ci-dessous et rubrique 4.3).

Tableau des interactions

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

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

Médicament <i>[Mécanisme de l'interaction]</i>	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine et terfenadine <i>[substrats CYP3A4]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Carbamazépine et barbituriques d'action longue (p.ex., phénobarbital, méphobarbital) <i>[puissants inducteurs du cytochrome P450]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, la carbamazépine et les barbituriques d'action longue sont susceptibles de diminuer significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Efavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) <i>[inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]</i>	Efavirenz C_{max} ↑ 38 % Efavirenz ASC_{τ} ↑ 44 % Voriconazole C_{max} ↓ 61 % Voriconazole ASC_{τ} ↓ 77 %	L'utilisation de doses standards de voriconazole avec des doses d'efavirenz de 400 mg une fois par jour ou plus est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Efavirenz 400 mg une fois par jour, administré avec 200 mg de voriconazole deux fois par jour*	Comparativement à 600 mg d'efavirenz une fois par jour, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz ASC_{τ} ↑ 17 %	Le voriconazole peut être administré avec l'efavirenz, si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg deux fois par jour et la dose d'efavirenz est diminuée à 300 mg une fois par jour.
Efavirenz 300 mg par jour administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour*	Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole ASC_{τ} ↓ 7%	Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'efavirenz doit être rétablie (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Alcaloïdes de l'ergot de seigle (par exemple ergotamine et dihydroergotamine) <i>[substrats du CYP3A4]</i>	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle et d'entraîner de l'ergotisme.	Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)
Rifabutine <i>[inducteur puissant du CYP450]</i> 300 mg une fois par jour	Voriconazole C_{max} ↓ 69 % Voriconazole ASC_{τ} ↓ 78 % Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole ASC_{τ} ↓ 32%	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

Médicament [<i>Mécanisme de l'interaction</i>]	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
<p>300 mg une fois par jour (administré avec 350 mg de voriconazole deux fois par jour)*</p> <p>300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*</p>	<p>Rifabutine C_{max} ↑ 195% Rifabutine ASC_{τ} ↑ 331%</p> <p>Comparativement à 200 mg de voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole ASC_{τ} ↑ 87%</p>	<p>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).</p> <p>Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des effets indésirables liés à la rifabutine (p.ex. uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole.</p>
<p>Rifampicine (600 mg une fois par jour) [<i>puissant inducteur du CYP450</i>]</p>	<p>Voriconazole C_{max} ↓ 93 % Voriconazole ASC_{τ} ↓ 96%</p>	<p>Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)</p>
<p>Ritonavir (inhibiteur de la protéase) [<i>puissant inducteur du CYP450 ; substrat et inhibiteur du CYP3A4</i>]</p> <p>Dose élevée (400 mg deux fois par jour)</p> <p>Dose faible (100 mg deux fois par jour)*</p>	<p>Ritonavir C_{max} and ASC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66 % Voriconazole ASC_{τ} ↓ 82 %</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓ 25 % Ritonavir ASC_{τ} ↓ 13 % Voriconazole C_{max} ↓ 24 % Voriconazole ASC_{τ} ↓ 39 %</p>	<p>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).</p> <p>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</p>
<p>Millepertuis [<i>inducteur du CYP450, inducteur de la glycoprotéine P</i>] 300 mg trois fois par jour (administré avec une dose unique de 400 mg de voriconazole)</p>	<p>D'après la publication d'une étude indépendante, Voriconazole $ASC_{0-\infty}$ ↓ 59 %</p>	<p>Contre-indiqué (voir rubrique 4.3)</p>
<p>Évérolimus [<i>substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P</i>]</p>	<p>Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter significativement les concentrations plasmatiques d'évérolimus.</p>	<p>L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus n'est pas recommandée car le voriconazole augmente significativement les</p>

Médicament [<i>Mécanisme de l'interaction</i>]	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
		concentrations d'évérolimus. (voir rubrique 4.4).
Fluconazole (200 mg une fois par jour) [<i>inhibiteur du CYP2C9, CYP2C19 et du CYP3A4</i>]	Voriconazole C _{max} ↑ 57 % Voriconazole ASC _τ ↑ 79 % Fluconazole C _{max} non déterminée Fluconazole ASC _τ non déterminée	La réduction de la dose et/ou de la fréquence du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'ont pas été établies. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si le voriconazole est administré à la suite du fluconazole.
Phénytoïne [<i>substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450</i>] 300 mg une fois par jour 300 mg une fois par jour (administré avec 400 mg de voriconazole deux fois par jour)*	Voriconazole C _{max} ↓ 49 % Voriconazole ASC _τ ↓ 69 % Phénytoïne C _{max} ↑ 67 % Phénytoïne ASC _τ ↑ 81 % Comparativement à 200 mg de Voriconazole deux fois par jour, Voriconazole C _{max} ↑ 34% Voriconazole ASC _τ ↑ 39%	L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. Une surveillance étroite des taux plasmatiques de phénytoïne est recommandée. La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg deux fois par jour par voie intraveineuse ou de 200 mg à 400 mg par voie orale deux fois par jour (ou de 100 mg à 200 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) (voir rubrique 4.2).
Anticoagulants Warfarine (30 mg en dose unique, administré avec 300 mg de voriconazole deux fois par jour) [<i>substrat du CYP2C9</i>] Autres coumarines orales (par exemple phenprocoumone, acénocoumarol) [<i>substrats du CYP2C9 et du CYP3A4</i>]	Le temps de prothrombine a été augmenté au maximum d'environ 2 fois. Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des coumarines et donc d'augmenter le temps de prothrombine.	Une surveillance étroite du temps de prothrombine ou d'autres tests appropriés de l'anticoagulation est recommandée et la posologie des anticoagulants doit être ajustée en conséquence.
Benzodiazépines (par exemple, midazolam, triazolam,	Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole	Une réduction de la dose des benzodiazépines doit être

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

Médicament <i>[Mécanisme de l'interaction]</i>	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
Opiacés d'action longue <i>[substrats du CYP3A4]</i> Oxycodone (dose unique de 10 mg)	D'après la publication d'une étude indépendante, Oxycodone C_{max} ↑ 1,7 fois Oxycodone $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 fois	Une réduction de la posologie de l'oxycodone et des autres opiacés d'action longue métabolisés par CYP3A4 (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) <i>[substrat du CYP3A4]</i>	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.
Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) <i>[substrats du CYP2C9]</i> 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.
Oméprazole (40 mg une fois par jour)* <i>[inhibiteur du CYP2C19 ; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]</i>	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 ce qui peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	Aucune adaptation de la posologie du voriconazole n'est recommandée. Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient recevant déjà de l'oméprazole à des doses de 40 mg ou plus, il est recommandé de diviser par deux la dose d'oméprazole.
Contraceptifs oraux * <i>[substrats du CYP3A4; inhibiteur du CYP2C19]</i> Noréthistérone/éthinyloestradiol (1 mg/0,035 mg une fois par jour)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36 % Ethinylestradiol 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.

Médicament [<i>Mécanisme de l'interaction</i>]	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
<p>Opiacés d'action rapide [<i>substrats du CYP3A4</i>]</p> <p>Alfentanil (dose unique de 20 µg/kg, administré avec de la naloxone)</p> <p>Fentanyl (dose unique de 5 µg/kg)</p>	<p>D'après la publication d'une étude indépendante, Alfentanil ASC_{0-∞} ↑ 6 fois</p> <p>D'après la publication d'une étude indépendante, Fentanyl ASC_{0-∞} ↑ 1,34 fois</p>	<p>Une réduction de la posologie d'alfentanil, de fentanyl et d'autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (p.ex. sufentanil) doit être envisagée. Une surveillance prolongée et fréquente de l'apparition de dépression respiratoire et d'autres effets indésirables associés aux opiacés est recommandée.</p>
<p>Statines (p.ex. lovastatine) [<i>substrats du CYP3A4</i>]</p>	<p>Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4 et qui pourraient entraîner une rhabdomyolyse.</p>	<p>Une réduction de la posologie des statines doit être envisagée.</p>
<p>Sulfonylurées (p.ex. tolbutamide, glipizide, glyburide) [<i>substrats du CYP2C9</i>]</p>	<p>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.</p>	<p>Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. Une réduction de la posologie des sulfonylurées doit être envisagée.</p>
<p>Alcaloïdes de la pervenche (p.ex., vincristine et vinblastine) [<i>substrats du CYP3A4</i>]</p>	<p>Bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche et provoquer une neurotoxicité.</p>	<p>Une réduction de la posologie des alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.</p>
<p>Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (p.ex., saquinavir, amprenavir et nelfinavir)* [<i>substrats et inhibiteurs du CYP3A4</i>]</p>	<p>N'a pas été cliniquement étudié. Des études <i>in vitro</i> ont montré que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH et que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les inhibiteurs de la protéase du VIH.</p>	<p>Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.</p>
<p>Autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (p.ex. delavirdine, névirapine)* [<i>substrats du CYP3A4 ; inducteurs ou inhibiteurs du CYP450</i>]</p>	<p>N'a pas été cliniquement étudié. Des études <i>in vitro</i> ont montré que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par les INNTI et que le voriconazole pouvait inhiber le métabolisme des INNTI. Les résultats de l'effet de l'éfavirenz sur le voriconazole suggèrent que le métabolisme du voriconazole pourrait être induit par les INNTI.</p>	<p>Une surveillance étroite des signes de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité et un ajustement de la dose peuvent être nécessaires.</p>

Médicament <i>[Mécanisme de l'interaction]</i>	Interaction Changements de la moyenne géométrique (%)	Recommandations en cas d'administration concomitante
Cimétidine (400 mg deux fois par jour) <i>[inhibiteur non spécifique du CYP450 et augmente le pH gastrique]</i>	Voriconazole C _{max} ↑ 18 % Voriconazole ASC _τ ↑ 23 %	Aucune adaptation posologique
Digoxine (0,25 mg une fois par jour) <i>[substrat de la glycoprotéine P]</i>	Digoxine C _{max} ↔ Digoxine ASC _τ ↔	Aucune adaptation posologique
Indinavir (800 mg trois fois par jour) <i>[inhibiteur et substrat du CYP3A4]</i>	Indinavir C _{max} ↔ Indinavir ASC _τ ↔ Voriconazole C _{max} ↔ Voriconazole ASC _τ ↔	Aucune adaptation posologique
Antibiotiques du groupe des macrolides Erythromycine (1 g deux fois par jour) <i>[inhibiteur du CYP3A4]</i> Azithromycine (500 mg une fois par jour)	Voriconazole C _{max} et ASC _τ ↔ Voriconazole C _{max} et ASC _τ ↔ L'effet du voriconazole sur l'érythromycine ou l'azithromycine n'est pas connu.	Aucune adaptation posologique
Acide mycophénolique (dose unique de 1 g) <i>[substrat de l'UDP-glucuronyl transférase]</i>	Acide mycophénolique C _{max} ↔ Acide mycophénolique ASC _t ↔	Aucune adaptation posologique
Prednisolone (dose unique de 60 mg) <i>[substrat du CYP3A4]</i>	Prednisolone C _{max} ↑ 11 % Prednisolone ASC _{0-∞} ↑ 34 %	Aucune adaptation posologique
Ranitidine (150 mg deux fois par jour) <i>[augmente le pH gastrique]</i>	Voriconazole C _{max} et ASC _τ ↔	Aucune adaptation posologique

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Le voriconazole 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 le voriconazole.

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du voriconazole chez l'adulte est fondé sur une banque de données globale incluant plus de 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 ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Effets indésirables rapportés chez des sujets traités par 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 to < 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 (incluant kystes et polypes)					carcinome épidermoïde cutané (y compris CEC <i>in situ</i> ou maladie de bowen) *
Affections hématologiques et du système lymphatique		agranulocytose ¹ , pancytopenie, thrombocytopénie ² , leucopénie, anémie	défaillance de la moelle osseuse, lymphadénopathie, éosinophilie	coagulation intravasculaire disséminée	
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	réaction anaphylactoïde	
Affections endocriniennes			insuffisance corticosurrénalienn e, hypothyroïdie	hyperthyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	oedème périphérique	hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie			
Affections psychiatriques		dépression, hallucinations, anxiété, insomnie, agitation, état confusionnel			
Affections du système nerveux	céphalées	convulsion, syncope, tremblements, hypertension ³ , paresthésie, somnolence, étourdissements	oedème 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 , oedème papillaire ⁸ , crise oculogyre, diplopie, sclérite,	atrophie optique, opacité cornéenne	

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 to < 1/1,000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			blépharite		
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 auriculoventriculaire complet, bloc de branche, rythme nodal	
Affections vasculaires		hypotension, phlébite	thrombophlébite, lymphangite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	respiratory distress ⁹	syndrome de détresse respiratoire aiguë, oedème pulmonaire			
Affections gastrointestinales	diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, nausées	chéilite, dyspepsie, constipation, gingivite	péritonite, pancréatite, oedème de la langue, duodénite, gastroentérite, 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, alopecie, éruption maculo-papuleuse, prurit, érythème	syndrome de Stevens-Johnson, phototoxicité, purpura, urticaire, dermatite allergique, éruption papuleuse, éruption maculaire, eczéma	nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse	lupus érythémateux cutané*, éphélides*, lentigo*

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 to < 1/1,000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), angio-oedème, kératose actinique*, pseudo-porphyrurie, érythème polymorphe, psoriasis, toxidermie	
Affections musculosquelettiques 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, oedème 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

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 oedème péri-orbitaire, oedème de la lèvre et oedème buccal.

Description de certains effets indésirables

Atteintes visuelles

Dans les essais cliniques, les atteintes visuelles (y compris vision trouble, photophobie, chloropsie, chromatopsie, daltonisme, cyanopsie, trouble de l'oeil, 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 à la longue. Il a semblé que ces effets s'atténaient en cas d'administration répétée de voriconazole. Les atteintes visuelles étaient généralement d'intensité légère; elles n'ont que rarement entraîné un arrêt du traitement et n'étaient pas associées à des séquelles à long terme. Les atteintes visuelles peuvent être dues à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées.

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

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

Réactions dermatologiques

Les réactions dermatologiques étaient très fréquentes chez les patients traités par voriconazole dans les essais cliniques. Toutefois, ces patients souffraient d'affections sous-jacentes graves et recevaient de nombreux médicaments simultanément. La plupart de ces éruptions étaient d'intensité légère à modérée. Des réactions cutanées graves ont été observées sous voriconazole, y compris syndrome de Stevens-Johnson (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 le voriconazole 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 le voriconazole au long cours ; le mécanisme n'a pas été établi (voir rubrique 4.4).

Tests de la fonction hépatique

Au cours du programme clinique de voriconazole, l'incidence globale des élévations des transaminases > 3 x LSN (non nécessairement associées à un effet indésirable) était de 18,0 % (319/1768) 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 hépatiques 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).

Réactions liées à la perfusion

Lors de la perfusion de voriconazole par voie intraveineuse chez des sujets sains, ont été observées, des réactions de type anaphylactoïde incluant flush, fièvre, sueurs, tachycardie, oppression thoracique, dyspnée, évanouissement, nausée, prurit et rash. Les symptômes sont apparus dès la mise en place de la perfusion (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 chez les enfants que chez les adultes. Chez 22 patients âgés de moins de 2 ans ayant reçu du voriconazole dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, les effets indésirables suivants (pour lesquels une relation avec le voriconazole ne pouvait être exclue) ont été rapportés : réaction de photosensibilité (1), arythmie (1), pancréatite (1), augmentation de la bilirubine sanguine (1), élévation des enzymes hépatiques (1), rash (1) et oedème papillaire (1).

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

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. Le véhicule intraveineux, la SBECD, est hémodialysé à une clairance de 55 ml/min. En cas de surdosage, l'hémodialyse peut aider à éliminer le voriconazole et la SBECD de l'organisme.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mode 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

conséquence d'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique et peut être responsable de l'activité antifongique du voriconazole. Le voriconazole a montré une plus grande sélectivité pour les enzymes du cytochrome P450 fongiques que pour les autres systèmes enzymatiques du cytochrome P450 mammifères.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

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

Efficacité clinique et sécurité

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

L'efficacité clinique (définie comme une réponse partielle ou complète ; voir ci-dessous le paragraphe Expérience Clinique) a été démontrée sur *Aspergillus* spp., y compris *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger* et *A. nidulans* ; *Candida* spp., y compris *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ; et un nombre limité de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* et *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., y compris *S. apiospermum*, *S. prolificans* ; et *Fusarium* spp.

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

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.

Valeurs critiques

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

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

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

Valeurs critiques EUCAST

Espèces de <i>Candida</i>	MIC breakpoint (mg/l)	
	≤ S (Susceptible)	> R (Résistant)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Données insuffisantes	
<i>Candida krusei</i> ³	Données insuffisantes	
Other <i>Candida spp.</i> ⁴	Données insuffisantes	

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

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

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

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

Expérience clinique

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

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

Le voriconazole présente une activité fongicide *in vitro* contre *Aspergillus spp.* L'efficacité du voriconazole et son bénéfice en terme de survie comparés à l'amphotéricine B conventionnelle dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive aiguë ont été démontrés dans une étude ouverte, randomisée, multicentrique chez 277 patients immunodéprimés traités pendant 12 semaines.

Le voriconazole était administré par voie intraveineuse avec une dose de charge de 6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures suivie par une dose d'entretien de 4 mg/kg toutes les 12 heures pendant un minimum de 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)	Amphotericin 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 étayaient 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 étudié 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 étudié 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 étudié 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 étudié 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 étudié	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Critère principal de l'étude

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

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

LAM

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

* Critère principal de l'étude

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

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

Conditionnement myéloablatif

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

* Critère principal de l'étude

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

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

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

Le voriconazole a été évalué dans la prophylaxie secondaire au cours d'une étude multicentrique, non comparative menée en ouvert et portant sur des adultes receveurs d'une GCSH allogénique avec antécédents d'IFI prouvées ou probables. 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 prouvées ou probables 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 essais cliniques, 705 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 12 semaines ; 164 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois.

Population pédiatrique

Cinquante-trois enfants âgés de 2 à moins de 18 ans ont été traités par voriconazole lors de deux essais cliniques prospectifs, ouverts, non comparatifs et multicentriques. Une étude a recruté 31 patients atteints d'aspergillose invasive (AI) possible, prouvée ou probable, dont 14 patients ont présenté une AI prouvée ou probable et ont été inclus dans les analyses d'efficacité du groupe ITTm. La deuxième étude a recruté 22 patients atteints de candidose invasive incluant la candidémie (CIC) et de candidose oesophagienne (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 \geq 60 msec par rapport à la valeur basale et aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec pouvant être cliniquement significative.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales

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

Le voriconazole a un profil pharmacocinétique non linéaire dû à une saturation de son métabolisme. L'exposition augmente de façon plus que proportionnelle à la dose. Il est estimé qu'en moyenne, une augmentation de la posologie orale de 200 mg 2 fois par jour à 300 mg 2 fois par jour multiplie l'exposition (ASC_{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 prise simultanée de voriconazole en doses multiples et d'un repas riche en graisses réduit la C_{max} et l' ASC_{τ} de 34 et 24 % respectivement. L'absorption du voriconazole n'est pas influencée par les changements du pH gastrique.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du voriconazole est d'environ 4,6 l/kg, ce qui suggère une distribution importante dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 58 %.

Au cours d'un programme compassionnel, les échantillons de liquide céphalorachidien de huit patients ont montré des concentrations détectables de voriconazole chez tous ces patients.

Biotransformation

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

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

Des études *in vivo* ont montré que le CYP2C19 joue un rôle significatif dans le métabolisme du voriconazole. Cette enzyme est caractérisée par son polymorphisme génétique. Par exemple, 15 à 20% des populations asiatiques sont à même d'être des métaboliseurs lents. Dans les populations caucasiennes et noires, la prévalence des métaboliseurs lents est de 3 à 5 %. Les études menées chez des sujets sains issus des populations caucasiennes et japonaises ont montré que les métaboliseurs lents ont, en moyenne, une

exposition (ASC_{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 minimale, il ne contribue pas à l'efficacité globale du voriconazole.

Élimination

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

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

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

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

Sexe

Dans une étude à administrations répétées par voie orale, la C_{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. Des doses intraveineuses répétées de 3, 4, 6, 7 et 8 mg/kg deux fois par jour et les doses orales répétées (utilisant la poudre pour suspension buvable) de 4 mg/kg, 6 mg/kg, et 200 mg deux fois par jour étaient étudiées dans 3 études pharmacocinétiques pédiatriques. Les doses de charge intraveineuses de 6 mg/kg IV deux fois par jour le jour 1, suivies d'une dose intraveineuse de 4 mg/kg deux fois par jour et 300 mg en comprimés pelliculés deux fois par jour par voie orale étaient étudiées dans une étude pharmacocinétique chez des adolescents. La variabilité inter-individuelle observée chez les enfants était plus importante en comparaison aux adultes.

Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations pédiatrique et adulte a montré que l'exposition totale prévue (ASC_{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 4mg/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

Chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal modéré à sévère (créatininémie > 2,5 mg/dl), il se produit une accumulation du véhicule intraveineux SBECD (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 surrenaliennes minimales. Les études conventionnelles de pharmacologie, de génotoxicité ou de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

Les études de reproduction, ont montré que le voriconazole est tératogène chez le rat et embryotoxique chez le lapin après des expositions systémiques équivalentes à celles obtenues chez l'humain 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.

Poudre pour solution pour perfusion

Les données précliniques concernant le véhicule intraveineux, la SBECD, indiquent que les principaux effets observés au cours des études de toxicité à doses répétées ont été une vacuolisation de l'épithélium des voies urinaires et une activation des macrophages dans le foie et les poumons. En raison du résultat positif du test GPMT (guinea pig maximisation test), le prescripteur doit tenir compte du risque d'hypersensibilité lié à la formulation intraveineuse. Les études standard de génotoxicité et de reproduction de la SBECD n'ont révélé aucun risque spécifique chez l'humain.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée sur la SBECD. Une impureté, présente dans la SBECD, s'est révélée être un alkylant mutagène, avec des signes de carcinogénicité chez le rongeur.

Cette impureté doit être considérée comme une substance potentiellement carcinogène chez l'humain.

A la lumière de ces données, la durée d'un traitement IV ne doit pas excéder six mois.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium (SBECD).

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. Lorsque la perfusion de Voriconazole Hikma est terminée, la ligne peut être utilisée pour l'administration d'autres injectables intraveineux.

Produits sanguins et solutions concentrées d'électrolytes en perfusion de courte durée :

Les perturbations électrolytiques telles que hypokaliémie, hypomagnésémie et hypocalcémie doivent être corrigées avant d'initier un traitement par le voriconazole (voir rubriques 4.2 et 4.4). Voriconazole Hikma ne doit pas être administré simultanément à un produit sanguin ou à une solution concentrée d'électrolytes en perfusion de courte durée, même si les deux perfusions sont administrées via deux lignes séparées.

Perfusion de nutrition parentérale totale (NPT) :

Une perfusion de nutrition parentérale totale (NPT) NE doit PAS être interrompue quand elle est prescrite avec Voriconazole Hikma mais elle doit être perfusée via une ligne séparée. Si une perfusion est administrée via un cathéter multiple lumières, la perfusion de nutrition parentérale totale doit être administrée via une lumière différente de celle utilisée pour Voriconazole Hikma.

Voriconazole Hikma ne doit pas être dilué avec une perfusion de bicarbonate de sodium à 4,2 %. La compatibilité avec des concentrations différentes est inconnue.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits que ceux spécifiés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Après reconstitution:

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 36 heures entre 2°C et 8°C pour la solution reconstituée.

Après dilution :

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion diluée a été démontrée pendant 36 heures entre 2°C et 8°C suivie d'une période de 3 heures à température ambiante.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation appliquées relèvent de la

responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur), à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation en terme de température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 30 ml en verre de type I fermé par un bouchon en chlorobutyl et avec un sertissage en aluminium et un capuchon rouge.

Boîte de 1 ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

La poudre est reconstituée à l'aide de 19 ml d'eau pour préparations injectables ou de 19 ml de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %), fournissant un volume total utilisable de 20 ml d'une solution limpide à 10 mg/ml de voriconazole. Il est recommandé d'utiliser une seringue standard de 20 ml (non automatique) pour être sûr que la quantité exacte (19,0 ml) d'eau pour préparations injectables ou de chlorure de sodium pour perfusion (9 mg/ml [0,9 %]) est délivrée.

Après reconstitution avec 19 ml d'eau pour préparations injectables ou de 19 ml de chlorure de sodium pour perfusion 0,9 %, une solution limpide et incolore est obtenue.

Ce médicament est seulement à usage unique et toute solution non utilisée doit être éliminée. Seule une solution transparente et dépourvue de particules doit être utilisée.

Pour l'administration, ajouter ensuite le volume nécessaire de solution à diluer reconstituée à une solution de perfusion compatible (voir liste ci-dessous), pour obtenir la solution finale de voriconazole contenant 0,5 à 5 mg/ml.

Volume requis de solution à diluer Voriconazole Hikma à 10 mg/ml

Poids (kg)	Volume de solution à diluer Voriconazole Hikma (10mg/ml) requis pour:				
	Dose de 3 mg/kg (nombre de flacons)	Dose de 4 mg/kg (nombre de flacons)	Dose de 6 mg/kg (nombre de flacons)	Dose de 8 mg/kg (nombre de flacons)	Dose de 9 mg/kg (nombre de flacons)
10	-	4,0ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0ml (1)	12,0ml (1)	18,0ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5ml (1)	14,0ml (1)	21,0ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0ml (1)	16,0ml (1)	24,0ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)

45	13,5ml (1)	18,0ml (1)	27,0ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0ml (1)	20,0ml (1)	30,0ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5ml (1)	22,0ml (2)	33,0ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0ml (1)	24,0ml (2)	36,0ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5ml (1)	26,0ml (2)	39,0ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0ml (2)	28,0ml (2)	42,0ml (3)	-	-
75	22,5ml (2)	30,0ml (2)	45,0ml (3)	-	-
80	24,0ml (2)	32,0ml (2)	48,0ml (3)	-	-
85	25,5ml (2)	34,0ml (2)	51,0ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

La solution reconstituée peut être diluée avec une :

Solution pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium

Solution de Lactate de Ringer pour perfusion intraveineuse

Solution à 5 % de glucose et solution de Lactate de Ringer pour perfusion intraveineuse

Solution à 5 % de glucose et 0,45 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse

Solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse

Solution à 5 % de glucose dans 20 mEq de chlorure de potassium pour perfusion intraveineuse

Solution à 0,45 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse

Solution à 5 % de glucose et à 0,9 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

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

EU/1/15/1004/001: boîte de 1 flacon

EU/1/15/1004/002: boîte de 5 flacons

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

Date de première autorisation: 27 Mai 2015

Date du dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

<{MM/AAAA}>

<{JJ/MM/AAAA}>

<{JJ mois AAAA}>

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italie

Ou

Hospira UK Ltd
Horizon, Honey Lane, Hurley,
Maidenhead, SL6 6RJ
Royaume-Uni

Ou

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10,
Zaventem, 1930,
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**
 - Brochure de Questions et Réponses destinée aux professionnels de santé concernant la phototoxicité, le CEC et l'hépatotoxicité :
 - Informe les professionnels de santé des risques de phototoxicité, de CEC et d'hépatotoxicité associés à l'utilisation du voriconazole.
 - Fournit aux professionnels de santé, les recommandations actuelles concernant la surveillance et la gestion de ces risques.
 - Rappelle aux professionnels de santé l'utilisation de la Check-list qui leur est destinée et l'existence de la Carte Patient, ainsi que comment obtenir des copies supplémentaires.

 - Check-list destinée aux professionnels de santé concernant la phototoxicité, le CEC et l'hépatotoxicité:
 - Rappelle aux professionnels de santé les risques de phototoxicité, de CEC et d'hépatotoxicité rapportés avec l'utilisation du voriconazole.
 - Fournit aux professionnels de santé, les recommandations actuelles concernant la surveillance et la gestion de ces risques.
 - Rappelle aux professionnels de santé qu'ils doivent informer le patient/soignant, sur les risques de phototoxicité/ CEC et d'hépatotoxicité, sur ce qu'ils doivent rechercher, sur comment et quand ils doivent demander à bénéficier d'un suivi immédiat.
 - Rappelle aux professionnels de santé qu'ils doivent remettre au patient la Carte Patient.

 - Carte Patient concernant la phototoxicité et le CEC :
 - Rappelle aux patients les risques de phototoxicité et de CEC.
 - Rappelle aux patients quand et comment signaler des signes et des symptômes pertinents de phototoxicité et de cancer de la peau.
 - Rappelle aux patients de prendre les mesures nécessaires pour limiter le risque de réactions cutanées et de CEC (en évitant une exposition directe au soleil, en utilisant une crème de protection solaire et des vêtements qui les protègent du soleil) et d'informer les professionnels de santé s'ils constatent des anomalies cutanées.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Emballage extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Voriconazole Hikma 200 mg poudre pour solution pour perfusion
voriconazole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque flacon contient 200 mg de voriconazole.
Après la reconstitution chaque ml contient 10 mg de voriconazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient : sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium (SBECD). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion
1 flacon
5 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse uniquement
Reconstituer et diluer avant utilisation
Flacon à usage unique

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

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

EU/1/15/1004/001
EU/1/15/1004/002

13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES

{NATURE/TYPE}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

{Nom (de fantaisie), dosage forme pharmaceutique }
{substance(s) active(s)}

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

{Nom}

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT< CODES DON ET PRODUIT>

5. AUTRES

<Réservé à l'usage autologue>

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voriconazole Hikma 200 mg poudre pour solution pour perfusion
voriconazole
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Reconstituer et diluer avant utilisation - voir notice.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT <, CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Voriconazole Hikma 200 mg poudre pour solution pour perfusion voriconazole

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions supplémentaires, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de la maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir section 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Voriconazole Hikma et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Voriconazole Hikma ?
3. Comment utiliser Voriconazole Hikma ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Voriconazole Hikma ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que Voriconazole Hikma et dans quel cas est-il utilisé ?

Voriconazole Hikma contient la substance active voriconazole. Voriconazole Hikma est un médicament antifongique. Il agit en tuant ou en empêchant la croissance de champignons qui provoquent des infections. Il est utilisé pour traiter les patients (adultes et enfants âgés de plus de 2 ans) ayant :

- une aspergillose invasive (un type d'infection fongique due à *Aspergillus sp*),
- une candidémie (autre type d'infection fongique due à *Candida sp*) chez les patients non neutropéniques (patients n'ayant pas de taux anormalement bas de globules blancs dans le sang),
- des infections invasives graves à *Candida sp* quand le champignon est résistant au fluconazole (autre médicament antifongique),
- des infections fongiques graves à *Scedosporium sp.* ou à *Fusarium sp.* (2 espèces différentes de champignons).

Voriconazole Hikma est destiné aux patients atteints d'infections fongiques s'aggravant et pouvant menacer le pronostic vital.

Prévention des infections fongiques chez les receveurs de greffe de moelle osseuse à haut risque.

Ce médicament doit être utilisé exclusivement sous surveillance médicale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Voriconazole Hikma?

N'utilisez jamais Voriconazole Hikma :

- si vous êtes allergique à la substance active voriconazole ou au sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium (mentionnés dans la rubrique 6).

Il est extrêmement important d'avertir votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris tout autre médicament, même obtenu sans ordonnance, ou des médicaments à base de plantes.

Les médicaments suivants ne doivent en aucun cas être pris pendant votre traitement par Voriconazole Hikma:

- Terfénaire (utilisé pour traiter l'allergie)
- Astémizole (utilisé pour traiter l'allergie)
- Cisapride (utilisé pour les problèmes d'estomac)
- Pimozide (utilisé pour traiter certaines maladies mentales)
- Quinidine (utilisé pour les battements de coeur irréguliers)
- Rifampicine (utilisé pour le traitement de la tuberculose)
- Efavirenz (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 400 mg et plus, une fois par jour
- Carbamazépine (utilisé pour le traitement des crises d'épilepsie)
- Phénobarbital (utilisé pour traiter les insomnies sévères et les crises d'épilepsie)
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle (ex. ergotamine et dihydroergotamine ; utilisés pour le traitement de la migraine)
- Sirolimus (utilisé chez les patients qui ont reçu une greffe)
- Ritonavir (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 400 mg et plus, deux fois par jour
- Millepertuis, contenu dans des préparations à base de plantes.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Voriconazole Hikma:

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à d'autres médicaments azolés.
- si vous souffrez ou avez souffert d'une maladie du foie. Si c'est le cas, le médecin pourrait vous prescrire une dose plus faible de Voriconazole Hikma. Votre médecin doit aussi surveiller le fonctionnement de votre foie pendant votre traitement par Voriconazole Hikma en pratiquant des analyses de sang.
- si vous avez une cardiomyopathie (maladie du muscle cardiaque), des battements de cœur irréguliers, un rythme du cœur ralenti ou une anomalie détectée à l'électrocardiogramme (ECG), appelée « Syndrome du QT Long ».

Vous devez éviter toute exposition au soleil pendant votre traitement. Il est important de protéger les zones de votre corps exposées au soleil et d'utiliser de la crème solaire ayant un indice de protection (IP) élevé, car votre peau peut devenir plus sensible aux rayons UV du soleil. Ces précautions s'appliquent également aux enfants.

Pendant votre traitement par Voriconazole Hikma, informez immédiatement votre médecin :

- si vous prenez un coup de soleil
- si une éruption grave ou des cloques apparaissent sur votre peau
- en cas de douleur osseuse.

Si vous présentez des problèmes de peau comme décrits ci-dessus, votre médecin peut vous adresser à un dermatologue qui, après vous avoir vu en consultation, peut décider qu'il est important de vous revoir régulièrement. Il existe un faible risque de développer un cancer de la peau lors de l'utilisation de Voriconazole Hikma sur une longue durée.

Votre médecin doit surveiller le fonctionnement de votre foie et de vos reins par des analyses de sang.

Enfants et adolescents

Voriconazole Hikma ne doit pas être donné aux enfants âgés de moins de 2 ans.

Autres médicaments et Voriconazole Hikma

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris ceux obtenus sans ordonnance.

Certains médicaments pris en même temps que Voriconazole Hikma peuvent modifier l'action de voriconazole Hikma ou Voriconazole Hikma peut affecter la manière dont ils agissent.

Avertissez votre médecin si vous prenez le médicament suivant car il faut éviter, dans la mesure du possible de prendre Voriconazole Hikma avec :

- Ritonavir (utilisé pour le traitement du VIH) aux doses de 100 mg deux fois par jour.

Avertissez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, car un traitement simultané avec Voriconazole Hikma doit être évité dans la mesure du possible. Un ajustement de la posologie de voriconazole pourra être nécessaire :

- Rifabutine (utilisé pour le traitement de la tuberculose). Si vous êtes déjà traité par la rifabutine, votre formulation sanguine et les effets indésirables pouvant être liés à la prise de rifabutine devront être surveillés.
- Phénytoïne (utilisé pour le traitement de l'épilepsie). Si vous êtes déjà traité par la phénytoïne, votre concentration sanguine de phénytoïne devra être surveillée pendant votre traitement par Voriconazole Hikma et votre dose pourra être adaptée.

Avertissez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants, car un ajustement de la posologie ou une surveillance peuvent être nécessaires afin de vérifier que ces médicaments et/ou Voriconazole Hikma ont toujours l'effet recherché :

- Warfarine et autres anticoagulants (ex. phenprocoumone, acénocoumarol) (utilisés pour ralentir la coagulation du sang)
- Ciclosporine (utilisé chez les patients ayant reçu une greffe)
- Tacrolimus (utilisé chez les patients ayant reçu une greffe)
- Sulfonylurées (ex. tolbutamide, glipizide, glyburide) (utilisés chez les diabétiques)
- Statines (ex. atorvastatine, simvastatine) (utilisés pour faire baisser le taux de cholestérol)
- Benzodiazépines (ex. midazolam, triazolam) (utilisés pour traiter les insomnies sévères et le stress)
- Oméprazole (utilisé pour le traitement des ulcères)
- Contraceptifs oraux (si vous prenez simultanément Voriconazole Hikma et des contraceptifs oraux, vous pouvez avoir des effets indésirables comme des nausées et des troubles menstruels)
- Alcaloïdes de la pervenche (ex. vincristine et vinblastine) (utilisés pour le traitement du cancer)
- Indinavir et les autres inhibiteurs de la protéase du VIH (utilisés pour le traitement du VIH);
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex. efavirenz, delavirdine, nevirapine) (utilisés pour le traitement du VIH) (certaines doses d'efavirenz NE peuvent PAS être prises en même temps que Voriconazole Hikma)
- Méthadone (utilisée pour traiter la dépendance à l'héroïne)
- Alfentanil et fentanyl et autres opiacés d'action rapide tels que sufentanil (utilisés comme antidouleurs lors d'interventions chirurgicales)
- Oxycodone et autres opiacés d'action longue tels que hydrocodone (utilisés pour les douleurs modérées à intenses) ;
- Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (ex. ibuprofène, diclofénac) (utilisés pour le traitement des douleurs et de l'inflammation)
- Fluconazole (utilisé contre les infections fongiques)
- Evérolimus (utilisé pour traiter le cancer du rein à un stade avancé et chez les patients transplantés)

Grossesse et allaitement

Voriconazole Hikma ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf avis contraire de votre médecin. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser un moyen de contraception efficace. Si vous tombez enceinte au cours d'un traitement par Voriconazole Hikma, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Voriconazole Hikma peut troubler la vue ou accroître de manière gênante votre sensibilité à la lumière. Si c'est le cas, ne conduisez pas et ne manipulez aucun outils ou machines. Contactez votre médecin si vous constatez ce type de réaction.

Voriconazole Hikma contient du sodium

Ce médicament contient 217,6 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 10,9% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment prendre Voriconazole Hikma ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Votre médecin déterminera quelle dose vous convient en fonction de votre poids et du type d'infection dont vous souffrez.

Votre médecin pourrait changer la dose en fonction de votre état.

La dose recommandée chez les adultes (y compris les patients âgés) est la suivante :

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

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin peut diminuer la dose quotidienne à 3 mg/kg deux fois par jour.

Le médecin peut décider de diminuer la dose si vous avez une cirrhose légère à modérée.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose recommandée chez les enfants et les adolescents est la suivante :

	Voie Intraveineuse	
	Enfants âgés de 2 à moins de 12 ans et adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant moins de 50 kg	Adolescents âgés de 12 à 14 ans pesant 50 kg ou plus; et tous les adolescents de plus de 14 ans
Dose pendant les premières 24 heures (Dose de charge)	9 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures	6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures
Dose après les premières 24 heures (Dose d'entretien)	8 mg/kg deux fois par jour	4 mg/kg deux fois par jour

En fonction de votre réponse au traitement, votre médecin peut augmenter ou diminuer la dose quotidienne.

Voriconazole Hikma, poudre pour solution pour perfusion sera reconstituée et diluée à la concentration correcte par le pharmacien ou l'infirmière de l'hôpital (voir à la fin de cette notice pour plus d'informations).

Le médicament vous sera administré par perfusion intraveineuse (dans une veine) à une vitesse maximale de 3 mg/kg par heure et pendant 1 à 3 heures.

Si vous ou votre enfant prenez Voriconazole Hikma en prévention d'infections fongiques, votre médecin pourra arrêter Voriconazole Hikma si vous ou votre enfant développez des effets indésirables liés au traitement.

Si une dose de Voriconazole Hikma a été oubliée :

Comme vous recevrez ce traitement sous surveillance médicale étroite, il est peu probable qu'une dose soit oubliée. Toutefois, si vous pensez que c'est le cas, informez-en votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous arrêtez de prendre Voriconazole Hikma:

Le traitement par Voriconazole Hikma durera aussi longtemps que votre médecin le conseillera ; cependant la durée de traitement avec voriconazole ne devra pas être de plus de 6 mois.

Les patients dont le système immunitaire est affaibli ou dont l'infection est grave peuvent avoir besoin d'un traitement au long cours afin d'empêcher le retour de l'infection. Dès que votre état s'améliorera, vous pourrez passer d'un traitement intraveineux à un traitement par comprimés.

Si votre médecin décide d'arrêter le traitement par Voriconazole Hikma, il n'est pas attendu que vous ressentiez d'effet particulier.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

S'il s'en produit, la plupart seront probablement mineurs et passagers. Toutefois, certains peuvent être graves et nécessiter une surveillance médicale.

Effets indésirables graves – arrêtez de prendre Voriconazole Hikma et consultez un médecin immédiatement

- Eruption cutanée
- Jaunisse; changements dans les tests sanguins de la fonction hépatique
- Pancréatite (inflammation du pancréas) pouvant être associée à des douleurs abdominales sévères.

Autres effets indésirables

Très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- Atteintes visuelles (modification de la vision, y compris vision trouble, altération de la vision des couleurs, intolérance anormale à la perception visuelle de la lumière, daltonisme, trouble de l'œil, halo coloré, cécité nocturne, vision oscillante, apparition d'étincelles, aura visuelle, baisse de l'acuité visuelle, brillance visuelle, perte d'une partie du champ visuel habituel, taches devant les yeux)Fièvre
- Eruption cutanée
- Nausées, vomissements, diarrhées
- Maux de tête
- Gonflement des extrémités
- Douleurs à l'estomac
- Difficultés à respirer.
- Elévation des enzymes hépatiques.

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Inflammation des sinus, inflammation des gencives, frissons, faiblesseDiminution, y compris sévère, de certains types de globules rouges (parfois d'origine immunitaire) et/ou blancs (parfois accompagnée de fièvre),, diminution du nombre des cellules sanguines appelées plaquettes qui permettent la coagulation du sang

- Faible taux de sucre dans le sang, faible taux de potassium dans le sang, faible taux de sodium dans le sang
- Anxiété, dépression, confusion, agitation, incapacité à trouver le sommeil, hallucinations
- Crises d'épilepsie, tremblements ou mouvements musculaires incontrôlés, picotements ou sensations anormales sur la peau, augmentation du tonus musculaire, somnolence, sensations vertigineuses
- Saignement dans les yeux
- Troubles du rythme cardiaque incluant des battements de cœur très rapides ou très lents, syncope
- Pression artérielle basse, inflammation d'une veine (qui peut être associée à une formation de caillots sanguins) Difficulté aiguë à respirer, douleur dans la poitrine, gonflement du visage (bouche, lèvres et contour des yeux), accumulation de liquide dans les poumons
- Constipation, indigestion, inflammation des lèvres
- Jaunisse, inflammation et lésion du foie
- Éruptions cutanées pouvant conduire à la formation importante de vésicules et à un décollement de la peau caractérisé par une zone plate et rouge sur la peau couverte de petites bosses confluentes, rougeur de la peau
- Démangeaisons
- Chute de cheveux
- Mal de dos
- Insuffisance rénale, sang dans les urines, modifications des tests de la fonction rénale

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100

- Syndrome pseudo-grippal, irritation et inflammation du tractus gastro-intestinal, inflammation du tractus gastro-intestinal provoquant une diarrhée associée à la prise d'antibiotiques, inflammation des vaisseaux lymphatiques
 - Inflammation du tissu fin qui tapisse la paroi interne de l'abdomen et recouvre les organes abdominaux
 - Gonflement des ganglions lymphatiques (parfois douloureux), défaillance de la moelle osseuse, augmentation du nombre d'éosinophiles
 - Diminution du fonctionnement des glandes surrénales, glande thyroïde sous active
 - Trouble cérébral, symptômes ressemblant à la maladie de Parkinson, lésion nerveuse entraînant un engourdissement, une douleur, un picotement ou une sensation de brûlure des mains et des pieds
 - Problèmes d'équilibre et de coordination
 - Œdème cérébral
 - Vision double, problèmes oculaires graves incluant : douleur et inflammation des yeux et des paupières, mouvements anormaux des yeux, nerf optique abîmé entraînant un handicap visuel, gonflement de la papille optique
 - Diminution de la sensibilité au toucher
 - Sensations anormales du goût
 - Difficultés auditives, bourdonnements dans les oreilles, vertiges
 - Inflammation de certains organes internes : pancréas et duodénum, gonflement et inflammation de la langue
 - Augmentation de la taille du foie, insuffisance hépatique, maladie de la vésicule biliaire, calculs biliaires
 - Inflammation des articulations, inflammation des veines sous la peau (pouvant être associée à la formation d'un caillot sanguin)
 - Inflammation des reins, présence de protéines dans les urines, lésion des reins
- Fréquence cardiaque très rapide ou pause dans les battements cardiaques, parfois accompagnée d'impulsions électriques erratiques
- Electrocardiogramme (ECG) anormal
 - Augmentation du taux de cholestérol dans le sang, augmentation du taux d'urée dans le sang
- Réactions cutanées allergiques (parfois sévères), incluant une maladie de la peau entraînant des vésicules douloureuses et des ulcérations de la peau et des muqueuses, en particulier dans la bouche, inflammation de la peau, urticaire, coup de soleil ou réaction cutanée sévère faisant suite à une exposition à la lumière ou au soleil, rougeur de la peau et irritation, coloration rouge ou violette de la peau pouvant être causée par la diminution du nombre de plaquettes, eczéma
- Réaction au site de perfusion

- Réaction allergique ou réponse immunitaire exagérée

Rares : peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000

- Glande thyroïde trop active (hyperthyroïdie)
- Détérioration de la fonction cérébrale liée à une complication grave d'une maladie hépatique
- Perte de la plupart des fibres du nerf optique,, opacification de la cornée, mouvements involontaires des yeux
- Photosensibilité bulleuse
- Trouble dans lequel le système immunitaire du corps attaque une partie du système nerveux périphérique
- Problèmes de rythme cardiaque ou de conduction cardiaque (mettant parfois la vie en danger) Réaction allergique mettant la vie en danger
- Troubles de la coagulation sanguine
- Réactions cutanées allergiques (parfois sévères) avec gonflement rapide (oedème) du derme, du tissu sous-cutané, de la muqueuse et des tissus sous-muqueux, plaques de peau épaisses et rouges qui démangent ou douloureuses avec desquamation argentée de la peau, irritation de la peau et des muqueuses, maladie de la peau mettant la vie en danger et entraînant le décollement de grandes parties de l'épiderme (la couche la plus superficielle de la peau) des couches plus profondes.
- Petites plaques de peau sèches et squameuses, parfois épaisses et accompagnées d'excroissances ou de « cornes »

Effets indésirables de fréquence indéterminée :

- Tâches de rousseurs et tâches pigmentées

Autres effets indésirables dont la fréquence est indéterminée, mais qui doivent être signalés immédiatement à votre médecin :

- Cancer de la peau
- Inflammation du tissu entourant les os
- Plaques rouges, squameuses ou lésions de la peau en forme d'anneau qui peuvent être un symptôme d'une maladie auto-immune appelée lupus érythémateux cutané

Des réactions pendant la perfusion sont survenues dans de rares cas avec Voriconazole Hikma (y compris rougeur brusque du visage, fièvre, transpiration, accélération du rythme cardiaque et essoufflement). Votre médecin pourra arrêter la perfusion si ces réactions surviennent.

Comme Voriconazole Hikma peut affecter le foie et les reins, votre médecin pourra surveiller le fonctionnement de votre foie et de vos reins par des analyses de sang. Veuillez informer votre médecin si vous avez des douleurs à l'estomac ou si l'aspect de vos selles a changé.

Des cas de cancer de la peau ont été rapportés chez les patients traités par voriconazole au long cours.

Les coups de soleil ou les réactions cutanées sévères faisant suite à une exposition à la lumière ou au soleil ont été plus fréquemment observées chez les enfants. Si vous ou votre enfant développez des problèmes cutanés, votre médecin vous adressera peut-être à un dermatologue qui, après la consultation, pourra décider qu'il est important pour vous ou votre enfant d'être suivi régulièrement. Des élévations des enzymes hépatiques ont également été observées plus fréquemment chez les enfants.

Si l'un de ces effets indésirables persiste ou devient gênant, informez-en votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament

et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Voriconazole Hikma

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation. A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Voriconazole Hikma

- La substance active est le voriconazole.
- L'autre composant est le sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium.

Chaque flacon contient 200 mg de voriconazole équivalent à 10 mg/ml de solution quand le produit est reconstitué par le pharmacien ou l'infirmière de l'hôpital.

Qu'est-ce que Voriconazole Hikma et contenu de l'emballage extérieur

Voriconazole Hikma est une poudre presque blanche à blanche.

Voriconazole Hikma est conditionné en boîte de 1 ou 5 flacons de verre contenant une poudre pour solution pour perfusion. Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Fabricants

Hikma Italia S.p.A.
Viale Certosa, 10
27100 Pavia
Italie

Hospira UK Ltd
Horizon, Honey Lane, Hurley,
Maidenhead, SL6 6RJ
Royaume-Uni

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10,
Zaventem, 1930,
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

AT / BE / DE / NL
Hikma Pharma GmbH
Tel: +49 89-45450-302

IT
Hikma Italia S.p.A.
Tél/Tel: + 39 0382 1751801

**BG / CY / CZ / DK / EE / ES / EL / FI / HR /
HU / IE / IS / LI / LT / LU / LV / MT / NO / PL
/ PT / RO / SE / SI / SK**
Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Tel.: +351 219 608 410

UK
Consilient Health Ltd
Tel.: +44(0)203 751 1888

FR
Hikma France
Tel.: +33(0) 1 87 69 98 43

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Information sur la reconstitution et la dilution

Voriconazole Hikma poudre pour solution pour perfusion doit d'abord être reconstituée avec 19 ml d'eau pour préparations injectables ou 19 ml de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9%) afin d'obtenir un volume extractible limpide de 20 ml contenant 10 mg/ml de voriconazole.

Il est recommandé d'utiliser une seringue standard de 20 ml (non automatique) afin d'être sûr que la quantité exacte (19,0 ml) d'eau pour préparations injectables ou de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9%) soit prélevée.

Après reconstitution avec 19 ml d'eau pour préparations injectables ou avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, une solution limpide et incolore est obtenue.

Ajouter ensuite le volume requis de solution à diluer reconstituée dans une solution pour perfusion compatible recommandée mentionnée ci-dessous afin d'obtenir une solution finale de Voriconazole Hikma contenant 0,5 à 5 mg/ml de voriconazole.

Ce médicament est seulement à usage unique et toute solution inutilisée doit être éliminée; seules les solutions transparentes et exemptes de particules doivent être utilisées.

Ne pas injecter en bolus.

Avant utilisation, ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation en terme de température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Volumes requis de Voriconazole Hikma solution à diluer pour une concentration de 10 mg/ml

Poids (kg)	Volume de solution à diluer Voriconazole Hikma (10 mg/ml) requis pour :				
	Dose de 3 mg/kg (nombre de	Dose de 4 mg/kg (nombre de	Dose de 6 mg/kg (nombre de	Dose de 8 mg/kg (nombre de	Dose de 9 mg/kg (nombre de

	flacons)	flacons)	flacons)	flacons)	flacons)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

Voriconazole Hikma est une substance lyophile stérile sans conservateur pour une dose unique.

Après reconstitution :

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 36 heures entre 2°C et 8°C pour la solution reconstituée.

Après dilution :

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion diluée a été démontrée pendant 36 heures entre 2°C et 8°C suivie d'une période de 3 heures à température ambiante.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation appliquées relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur), à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions d'aseptie contrôlées et validées.

Solutions compatibles pour perfusion:

La solution reconstituée peut être diluée avec :

Solution injectable à 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium

Solution de Lactate de Ringer pour perfusion intraveineuse

Solution à 5 % de glucose et solution de Lactate de Ringer pour perfusion intraveineuse

Solution à 5 % de glucose et 0,45 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse

Solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse

Solution à 5 % de glucose dans 20 mEq de chlorure de potassium pour perfusion intraveineuse

Solution à 0,45 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse

Solution à 5 % de glucose et à 0,9 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse

La compatibilité de Voriconazole Hikma avec des diluants autres que ceux mentionnés ci-dessus (ou mentionnés au paragraphe « Incompatibilités ») n'est pas connue.

Incompatibilités :

Voriconazole Hikma ne doit pas être administré simultanément via la même ligne ou le même cathéter avec d'autres préparations intraveineuses injectables, y compris pour nutrition parentérale (ex. Aminofusine 10 % Plus).

Ne pas pratiquer de perfusion de produits sanguins en même temps que Voriconazole Hikma.

Une perfusion de nutrition parentérale totale peut être simultanée à la perfusion de Voriconazole Hikma mais pas via le même cathéter ou la même canule.

Voriconazole Hikma ne doit pas être dilué avec une solution à 4,2 % de bicarbonate de sodium pour perfusion.