

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MYLAN-VORICONAZOLE**

Comprimés de voriconazole

50 et 200 mg

Antifongique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision :
03 mai 2016

N° de contrôle : 194198

Table of Contents

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	29
SURDOSAGE	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	34
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	35
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
ESSAIS CLINIQUES	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	40
MICROBIOLOGIE.....	49
TOXICOLOGIE	52
RÉFÉRENCES	55
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	58

Pr **MYLAN-VORICONAZOLE**

Comprimés de voriconazole
50 et 200 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 50 et à 200 mg	Croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone, amidon pré-gélatinisé, dioxyde de titane et triacétine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mylan-Voriconazole (voriconazole) est indiqué pour le traitement de :

- l'aspergillose invasive;
- la candidémie (chez les patients non neutropéniques) et les infections à *Candida* suivantes : infections disséminées de la peau et infections de l'abdomen, du rein, de la paroi vésicale et des plaies (*voir ESSAIS CLINIQUES et MICROBIOLOGIE*).

Personnes âgées

D'après les résultats d'études cliniques et l'expérience accumulée à ce jour, l'innocuité et l'efficacité du voriconazole seraient comparables chez les personnes âgées et les sujets plus jeunes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du voriconazole chez des enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ESSAIS CLINIQUES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Voriconazole (voriconazole) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au voriconazole ou à ses excipients. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie. On ne dispose d'aucune donnée concernant une hypersensibilité croisée entre le voriconazole et les autres antifongiques azolés. La prudence est

donc de rigueur lorsque Mylan-Voriconazole est prescrit à des patients ayant une hypersensibilité à d'autres dérivés azolés.

Le voriconazole est un substrat et un inhibiteur des isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, l'administration concomitante de voriconazole et de médicaments dont la clairance dépend fortement de ces isoenzymes et dont l'augmentation des concentrations plasmatiques est associée à des manifestations graves et/ou à risque mortel est contre-indiquée. L'administration de voriconazole en même temps que des médicaments qui en diminuent significativement les concentrations plasmatiques en raison de l'induction de ces isoenzymes est également contre-indiquée (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

L'administration concomitante de voriconazole et de médicaments qui sont des substrats du cytochrome P450 et dont l'augmentation de la concentration plasmatique pourrait causer des manifestations graves ou même mortelles est contre-indiquée. Le tableau 1 dresse la liste de ces médicaments.

L'administration concomitante de voriconazole et de médicaments qui sont des inducteurs du cytochrome P450 est contre-indiquée dans les cas où une diminution importante de la concentration plasmatique de voriconazole pourrait entraîner un risque de manifestations graves ou même mortelles. Le tableau 1 dresse la liste de ces médicaments.

Tableau 1 : Médicaments dont l'administration concomitante avec Mylan-Voriconazole est contre-indiquée

Classe de médicaments	Médicaments de la classe dont l'administration concomitante avec Mylan-Voriconazole est contre-indiquée	Commentaire clinique
Antiarythmiques	Quinidine	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de manifestations graves et/ou mortelles, telles les arythmies cardiaques
Anticonvulsivants	Carbamazépine, barbituriques à longue durée d'action	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de diminution significative de la concentration plasmatique de voriconazole
Antihistaminiques	Astémizole*, terfénadine*	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de manifestations graves et/ou mortelles, telles les arythmies cardiaques
Antimycobactériens	Rifampicine, rifabutine	CONTRE-INDIQUÉS parce qu'ils entraînent une diminution significative de la concentration plasmatique de voriconazole
Antipsychotiques	Pimozide	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de manifestations graves et/ou mortelles, telles les arythmies cardiaques
Dérivés de l'ergot	Ergotamine, dihydroergotamine	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de manifestations graves et/ou mortelles, tel l'ergotisme
Agents qui agissent sur la motilité	Cisapride*	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de manifestations graves et/ou mortelles, telles

Classe de médicaments	Médicaments de la classe dont l'administration concomitante avec Mylan-Voriconazole est contre-indiquée	Commentaire clinique
gastro-intestinale (GI)		les arythmies cardiaques
Produits à base d'herbes médicinales	Millepertuis** (<i>Hypericum perforatum</i>)	CONTRE-INDIQUÉ parce qu'il entraîne une diminution significative de la concentration plasmatique de voriconazole
Immunosuppresseurs	Sirolimus	CONTRE-INDIQUÉ parce que le voriconazole entraîne une augmentation significative de la concentration plasmatique de sirolimus
Inhibiteurs de la protéase	Ritonavir (à forte dose)	CONTRE-INDIQUÉ parce qu'il entraîne une diminution significative de la concentration plasmatique de voriconazole
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Éfavirenz (dose de 400 mg 1 f.p.j. ou plus)	CONTRE-INDIQUÉ parce qu'il entraîne une diminution significative de la concentration plasmatique de voriconazole

* Non commercialisé au Canada

** Également un inducteur de la glycoprotéine P

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Interactions médicamenteuses (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) :** Le voriconazole augmente significativement les concentrations plasmatiques des substrats du cytochrome P450, ce qui peut entraîner des manifestations graves ou même mortelles. L'administration d'inducteurs du cytochrome P450 en concomitance avec le voriconazole réduit significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole.
- **Effets sur le cœur – Prolongation de l'intervalle QT :** Le voriconazole a entraîné une prolongation de l'intervalle QT sur l'ECG chez certains patients. La prolongation de l'intervalle QT peut accroître le risque d'arythmie. Lors de la mise au point clinique du voriconazole et du programme de pharmacovigilance suivant sa commercialisation, on a signalé de rares cas d'arythmies (y compris des arythmies ventriculaires comme les torsades de pointes), d'arrêts cardiaques et de mort subite chez des patients traités par le voriconazole. Dans la plupart des cas, ces manifestations ont été observées chez des patients présentant des facteurs de risque et prenant d'autres médicaments en concomitance qui pourraient avoir contribué à leur survenue. La prudence s'impose si le voriconazole est prescrit à des patients qui prennent d'autres médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).
- **Troubles visuels :** Le voriconazole peut causer des troubles visuels, dont une vue brouillée, une photophobie, une altération/amélioration de la perception visuelle et/ou une modification de la perception des couleurs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction

visuelle).

- **Hépatotoxicité** : Au cours d'essais cliniques, des manifestations hépatiques graves (telles qu'une hépatite, une cholestase et une insuffisance hépatique fulminante, parfois mortelles) ont été observées, quoique peu fréquemment, lors du traitement par le voriconazole. Ces manifestations ont surtout été observées chez des patients atteints d'autres maladies sous-jacentes graves. Des réactions hépatiques, dont l'hépatite et l'ictère, ont été signalées chez des patients ne présentant aucun autre facteur de risque connu. Le dysfonctionnement hépatique a généralement été réversible après l'arrêt du traitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique*).
- **Réactions cutanées** : Des réactions cutanées exfoliatives, comme le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et l'érythème polymorphe, ont été observées chez des patients traités par le voriconazole. En présence d'une réaction cutanée exfoliative, il faut interrompre le traitement par le voriconazole (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau et annexes cutanées*).
- **Tératogénique chez le rat** : Lorsqu'il est administré à la femme enceinte, le voriconazole peut être dangereux pour le fœtus. Les patientes qui utilisent ce médicament pendant la grossesse, ou qui tombent enceintes durant le traitement, doivent être informées des risques auxquels leur fœtus pourrait être exposé (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes, et TOXICOLOGIE*).
- **Manifestations indésirables touchant le squelette** : Des cas de fluorose et de périostite ont été signalés chez des patients greffés qui suivaient un traitement de longue durée par le voriconazole. En présence d'une douleur osseuse accompagnée de signes radiologiques évocateurs d'une fluorose ou d'une périostite, il faut interrompre le traitement par le voriconazole (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations indésirables touchant le squelette*).

Généralités

Les comprimés Mylan-Voriconazole contiennent du lactose et ne doivent pas être administrés à des patients atteints d'intolérance au galactose, un trouble héréditaire rare.

Système cardiovasculaire

Prolongation de l'intervalle QT

Le voriconazole a entraîné une prolongation de l'intervalle QT sur l'ECG chez certains patients. La prolongation de l'intervalle QT peut accroître le risque d'arythmie (*voir*

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Lors de la mise au point clinique du voriconazole et du programme de pharmacovigilance suivant sa commercialisation, on a signalé de rares cas d'arythmies (y compris des arythmies ventriculaires comme les torsades de pointes), d'arrêts cardiaques et de mort subite chez des patients traités par le voriconazole. Dans la plupart des cas, ces manifestations ont été observées chez des patients présentant des facteurs de risque tels des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, une cardiomyopathie ou une hypokaliémie, ou prenant d'autres médicaments en concomitance qui pourraient avoir contribué à leur survenue.

En raison du manque d'expérience clinique, le voriconazole doit être administré avec prudence aux patients atteints d'affections potentiellement proarythmiques telles qu'une cardiopathie (en

particulier si le patient souffre d'insuffisance cardiaque), une arythmie symptomatique, une hypokaliémie, une bradycardie sinusale significative du point de vue clinique, une ischémie myocardique aiguë, une insuffisance cardiaque ou une prolongation congénitale ou acquise de l'intervalle QT.

La prudence s'impose si le voriconazole est prescrit à des patients qui prennent d'autres médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT, tels que des antipsychotiques, des antidépresseurs tricycliques, de l'érythromycine de même que des agents antiarythmiques de la classe IA (p. ex., procaïnamide, quinidine) et de la classe III (p. ex., amiodarone et sotalol) (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

On a signalé un cas de syncope à risque mortel chez un patient recevant du voriconazole et de la méthadone en concomitance (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du voriconazole sur d'autres médicaments*).

Les médicaments métabolisés par les isoenzymes hépatiques CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 peuvent également modifier les concentrations de voriconazole, et vice versa, ce qui peut se répercuter sur l'intervalle QT. Ces médicaments sont notamment le tacrolimus, les inhibiteurs de la protéase du VIH et les antibiotiques de la classe des macrolides (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Fonction visuelle

Le voriconazole peut causer des troubles visuels, dont une vue brouillée, une photophobie, une altération/amélioration de la perception visuelle et/ou une modification de la perception des couleurs. La plupart des troubles visuels semblent se résorber spontanément en l'espace de 60 minutes. **L'effet de Mylan-Voriconazole sur la fonction visuelle n'est pas connu si le traitement se poursuit au-delà de 28 jours.** Le cas échéant, la fonction visuelle doit être surveillée au moyen d'examen comprenant la vérification de l'acuité visuelle, du champ visuel et de la perception des couleurs.

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, un petit nombre de cas de perte de vision ont été signalés (y compris une diminution de l'acuité visuelle et un rétrécissement du champ visuel), où la possibilité d'un lien causal avec le voriconazole n'a pu être écartée. La plupart de ces cas touchaient des patients aux antécédents médicaux complexes, chez lesquels des maladies sous-jacentes et les infections primaires elles-mêmes rendaient l'interprétation difficile (*voir EFFETS INDÉSIRABLES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale*).

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas d'effets indésirables persistants d'ordre visuel, comme la névrite optique et l'œdème papillaire. Ces effets sont surtout survenus chez des patients grièvement malades qui présentaient des états pathologiques sous-jacents ou qui prenaient en concomitance des médicaments susceptibles d'avoir causé ou favorisé l'apparition de tels effets (*voir Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit*).

Effets sur la capacité de conduire une automobile et d'utiliser des machines

Le voriconazole peut causer des troubles visuels, dont une vue brouillée et/ou une photophobie. La plupart des troubles visuels semblent se résorber spontanément en l'espace de 60 minutes. Les patients traités par le voriconazole doivent éviter les tâches pouvant être dangereuses, telles que la conduite d'une automobile ou l'utilisation de machines, s'ils perçoivent un changement de leur vision, quel qu'il soit. La conduite nocturne est déconseillée pendant un traitement par le voriconazole.

Fonction hépatique

Au cours d'essais cliniques, des manifestations hépatiques graves (telles qu'une hépatite, une cholestase et une insuffisance hépatique fulminante, parfois mortelles) ont été observées, quoique peu fréquemment, lors du traitement par le voriconazole. Ces manifestations ont surtout été observées chez des patients atteints d'autres maladies sous-jacentes graves (particulièrement l'hémopathie maligne). Des réactions hépatiques, dont l'hépatite et l'ictère, ont été signalées chez des patients ne présentant aucun autre facteur de risque connu. Le dysfonctionnement hépatique a généralement été réversible après l'arrêt du traitement.

Il faut suivre de près les patients dont les résultats des évaluations de la fonction hépatique deviennent anormaux pendant un traitement par le voriconazole afin de déceler toute atteinte hépatique plus grave. L'arrêt du traitement doit être envisagé en présence de signes et de symptômes cliniques d'une affection hépatique pouvant être attribuables au voriconazole (*voir Insuffisance hépatique ci-après, EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Réactions liées à la perfusion

L'administration de la préparation de voriconazole pour perfusion à des sujets en bonne santé a entraîné, quoique peu fréquemment, des réactions de type anaphylactoïde ayant provoqué notamment les symptômes suivants : bouffées vasomotrices, fièvre, transpiration, tachycardie, oppression thoracique, dyspnée, lipothymie, nausées, prurit et éruptions cutanées. Les symptômes sont apparus dès le début de la perfusion. L'arrêt de la perfusion doit être envisagé si ces réactions se manifestent. D'autres symptômes, dont l'hypotension, ont été jugés liés à la perfusion lors des essais cliniques.

Fonction pancréatique

Pendant un traitement par le voriconazole, il importe d'être à l'affût de tout signe de pancréatite chez les adultes et les enfants ayant des facteurs de risque de pancréatite aiguë (p. ex. : chimiothérapie récente ou transplantation de cellules souches hématopoïétiques [TCSH]).

Fonction rénale

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients gravement malades recevant du voriconazole. Il est possible que les patients qui reçoivent du voriconazole soient traités simultanément par des agents néphrotoxiques et souffrent d'affections concomitantes susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Sensibilité/résistance

Le voriconazole n'a pas d'effet sur le genre *Zygomycete in vitro* (voir **MICROBIOLOGIE**). Des cas de zygomycose, mortels pour la plupart, ont été observés chez des patients ayant reçu du voriconazole (voir les références 5, 10, 14, 26 et 27).

Peau et annexes cutanées

Des réactions cutanées exfoliatives, comme le syndrome de Stevens-Johnson (peu fréquent), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (rare) et l'érythème polymorphe (rare), ont été observées chez des patients traités par le voriconazole (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse doivent faire partie du diagnostic différentiel si un patient présente des symptômes prodromiques ressemblant à ceux de la grippe (fièvre, inconfort, rhinite, douleurs thoraciques, vomissements, maux de gorge, toux, diarrhée, céphalées, myalgie ou arthralgie). En présence d'une réaction cutanée exfoliative, il faut interrompre le traitement par le voriconazole.

Des réactions de photosensibilité ont été notées. Il est recommandé aux patients, y compris les enfants, d'éviter la lumière directe du soleil ainsi que de porter des vêtements protecteurs et d'utiliser un écran solaire doté d'un facteur de protection élevé pendant le traitement par le voriconazole. Des cas d'épithélioma spinocellulaire de la peau et de mélanome ont été signalés durant le traitement de longue durée chez des patients qui ont eu des réactions cutanées de photosensibilité et qui présentaient d'autres facteurs de risque.

En cas de réaction phototoxique, il faut obtenir des avis multidisciplinaires et orienter le patient vers un dermatologue. On doit aussi envisager l'arrêt du traitement par le voriconazole. Si le traitement est poursuivi malgré l'apparition de lésions d'origine phototoxique, une évaluation dermatologie doit être réalisée de façon systématique et régulière, afin de permettre la détection et la prise en charge précoces des lésions précancéreuses.

En présence d'une lésion cutanée pouvant être précancéreuses ou ressemblant à un épithélioma spinocellulaire ou à un mélanome, il faut envisager l'arrêt du traitement par le voriconazole.

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé un petit nombre de cas d'épithélioma spinocellulaire de la peau, tous ayant été précédés d'épisodes de photosensibilité ou de phototoxicité.

La fréquence des réactions phototoxiques est plus élevée chez les enfants. Comme on a signalé certains cas où de telles réactions ont évolué vers un épithélioma spinocellulaire, des mesures rigoureuses de protection solaire sont recommandées chez cette population de patients. On recommande qu'un enfant qui présente des lésions de photovieillessement, telles que des lentigos ou des éphélides, évite l'exposition au soleil et soit suivi par un dermatologue même après l'arrêt du traitement.

Manifestations indésirables touchant le squelette

Des cas de périostite non infectieuse associée à des taux élevés de fluorure et de phosphatase alcaline ont été signalés chez des patients ayant subi une transplantation. En présence d'une douleur osseuse accompagnée de signes radiologiques évocateurs d'une fluorose ou d'une périostite, il faut interrompre le traitement par le voriconazole.

Populations particulières

Femmes aptes à procréer

Les femmes aptes à procréer doivent toujours utiliser une méthode contraceptive efficace au cours d'un traitement par le voriconazole.

Femmes enceintes

Le traitement n'a pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Lorsqu'il est administré à la femme enceinte, le voriconazole peut être dangereux pour le fœtus. Les patientes qui utilisent ce médicament pendant la grossesse, ou qui tombent enceintes durant le traitement, doivent être informées des risques auxquels leur fœtus pourrait être exposé. Le voriconazole ne doit être employé pendant la grossesse que si les bienfaits pour la mère sont manifestement plus importants que les risques auxquels le fœtus est exposé.

Lors d'études sur la reproduction menées chez le rat, le voriconazole s'est révélé tératogène (fente palatine, hydronéphrose/hydro-uretère) à des doses égales ou supérieures à 10 mg/kg (soit 0,3 fois l'exposition chez l'être humain, en fonction de la surface corporelle). Toutes les doses de voriconazole ont réduit le taux plasmatique d'estradiol chez des rates gravides. Le traitement par le voriconazole, à une dose de 10 mg/kg, a prolongé la gestation chez les rates et a causé une dystocie qui a été associée à un taux accru de mortalité périnatale chez les rats. Chez le lapin, le voriconazole a entraîné une augmentation de la fréquence d'embryolétalité et une réduction du poids fœtal (*voir TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction*).

Femmes qui allaitent

L'allaitement doit être interrompu avant l'amorce du traitement par le voriconazole. L'excrétion du voriconazole dans le lait maternel n'a fait l'objet d'aucune étude.

Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité du voriconazole chez des enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Un nombre limité d'enfants ont reçu du voriconazole à des doses semblables à celles qui sont utilisées chez les adultes, en fonction du poids corporel exprimé en kilogrammes. Aucune différence apparente n'a été observée entre les enfants et les adultes en ce qui a trait à l'innocuité ou à l'efficacité du voriconazole, bien que des données obtenues après la commercialisation portent à croire que la fréquence de réactions cutanées serait plus élevée chez les enfants que chez les adultes. Les études thérapeutiques réalisées à ce jour ont regroupé en tout 22 enfants âgés de 12 à 18 ans atteints d'aspergillose invasive. Douze des 22 enfants (55 %) ont bien répondu au traitement par une dose d'entretien de 4 mg/kg de voriconazole, 2 fois par jour (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Personnes âgées (> 65 ans)

Lors des essais thérapeutiques portant sur des doses multiples de voriconazole, 9,2 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et 1,8 %, de 75 ans et plus. Au cours d'une étude de pharmacologie clinique menée chez des volontaires sains, les paramètres pharmacocinétiques chez les hommes âgés ont été quelque peu différents de ceux obtenus chez les hommes plus jeunes. Un rapport entre les concentrations plasmatiques et l'âge a aussi été observé chez les patients ayant participé aux études thérapeutiques. Cependant, la marge d'innocuité globale a été similaire chez les patients âgés et jeunes. Par conséquent, aucun réglage posologique ne semble nécessaire (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Insuffisance hépatique

Il est recommandé d'amorcer le traitement selon le schéma posologique habituel, mais de réduire de moitié la dose d'entretien chez les patients atteints de cirrhose du foie légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) recevant du voriconazole (*voir Fonction hépatique ci-dessus, EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

L'innocuité et l'efficacité d'une dose réduite de voriconazole chez ces patients n'ont pas été établies.

En raison du nombre peu élevé de sujets étudiés, une surveillance clinique étroite est de mise.

Le voriconazole n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints de cirrhose grave (classe C de Child-Pugh). Le voriconazole a été associé à des élévations des résultats des évaluations de la fonction hépatique et à des signes cliniques de lésions hépatiques, tels qu'un ictère, et ne doit être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques. Il faut suivre de près ces patients afin de déceler tout signe de toxicité médicamenteuse.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal modéré ou grave (clairance de la créatinine < 50 mL/min), il se produit une accumulation du véhicule utilisé dans la préparation pour perfusion, soit le sel de sodium de l'éther butylsulfonique de la bêta-cyclodextrine (SBECD). Le voriconazole doit être administré par voie orale à ces patients, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques associés à l'usage du voriconazole par voie intraveineuse. Dans ce dernier cas, il faut surveiller de près la fonction rénale (y compris la créatininémie et la clairance de la créatinine) et, si des changements importants surviennent, envisager d'administrer le voriconazole par voie orale plutôt que par voie intraveineuse (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Surveillance et épreuves de laboratoire

La prise en charge des patients doit comprendre une évaluation périodique de la fonction rénale (en particulier la mesure de la créatininémie).

Les patients traités par le voriconazole doivent faire l'objet d'un suivi étroit visant à déceler tout signe d'hépatotoxicité. La prise en charge clinique doit comprendre une évaluation de la fonction hépatique (en particulier des épreuves de la fonction hépatique et la mesure de la bilirubinémie) au début du traitement par le voriconazole et au moins une fois par semaine pendant le premier mois. Si le traitement se poursuit, la fréquence du suivi peut être réduite à une fois par mois si les résultats des épreuves de la fonction hépatique demeurent inchangés.

Les troubles électrolytiques, comme l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie, doivent être surveillés et maîtrisés, au besoin, avant et pendant le traitement par le voriconazole (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Carcinogénèse et mutagenèse

Des cas d'épithélioma spinocellulaire de la peau et de mélanome ont été signalés durant le traitement de longue durée chez des patients qui ont eu des réactions cutanées de photosensibilité et qui présentaient d'autres facteurs de risque. En présence d'une lésion cutanée pouvant être un épithélioma spinocellulaire ou un mélanome, il faut envisager l'arrêt du traitement par le voriconazole.

Il a été démontré que le voriconazole a des effets clastogènes sur des cultures de lymphocytes humains *in vitro*. Le voriconazole n'a pas eu d'effets mutagènes sur les cellules de bactéries ou de mammifères lors d'épreuves *in vitro*, ni d'effets clastogènes lors d'épreuves *in vivo*.

Les données relatives à la carcinogénèse et à la mutagenèse chez l'animal sont présentées sous **TOXICOLOGIE**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Les effets indésirables le plus souvent signalés (toutes causes confondues) lors des essais thérapeutiques ont été les suivants : troubles visuels, fièvre, éruptions cutanées, vomissements, nausées, diarrhée, céphalées, septicémie, œdème périphérique, douleur abdominale et troubles respiratoires. Les effets indésirables liés au médicament ayant causé le plus d'abandons du traitement par le voriconazole ont été une élévation des résultats des évaluations de la fonction hépatique, des éruptions cutanées et des troubles visuels (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les données présentées dans le tableau 2 reflètent l'exposition au voriconazole chez 1 655 patients lors d'essais thérapeutiques. Il s'agissait d'une population hétérogène, composée

notamment de patients immunodéprimés à cause d'une hémopathie maligne ou du VIH et de patients non neutropéniques. Ce sous-groupe ne comptait pas de volontaires sains ni de patients ayant reçu le voriconazole dans le cadre de programmes d'accès spécial ou lors d'études non thérapeutiques. La proportion d'hommes au sein de cette population était de 62 %. L'âge moyen des sujets était de 46 ans (min.-max. : 11-90, dont 51 patients âgés de 12 à 18 ans); 78 % des patients étaient de race blanche et 10 %, de race noire. Le voriconazole a été administré pendant plus de 12 semaines à 561 patients, et pendant plus de 6 mois à 136 d'entre eux. Le tableau 2 présente tous les effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 2 % avec le voriconazole lors de l'ensemble des essais thérapeutiques (études 307/602 et 608 combinées, ou étude 305), ainsi que des manifestations préoccupantes dont la fréquence a été inférieure à 2 %.

L'étude 307/602, menée chez un total de 381 patients, avait pour but de comparer le voriconazole (196 patients) à l'amphotéricine B (185 patients), celle-ci étant suivie d'un autre antifongique homologué, comme traitement principal d'une aspergillose invasive aiguë. L'étude 608 a comparé, chez 403 patients non neutropéniques atteints de candidémie, le voriconazole (272 patients) au schéma comportant l'administration d'amphotéricine B suivie de fluconazole (131 patients). L'étude 305 visait à évaluer les effets du voriconazole (200 patients) et du fluconazole (191 patients), tous deux administrés par voie orale, dans une autre indication chez des patients immunodéprimés (principalement à cause du VIH). Les valeurs anormales obtenues lors des épreuves de laboratoire sont commentées ci-après, à la section Résultats des épreuves de laboratoire.

Tableau 2 : EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS LORS DU TRAITEMENT
Effets indésirables signalés à une fréquence d'au moins 2 % avec le voriconazole ou jugés préoccupants lors de l'ensemble des essais thérapeutiques (études 307/602 et 608 combinées, ou étude 305) et dont l'origine est inconnue ou possiblement liée au traitement

	Ensemble des études thérapeutiques	Études 307/602 et 608 (traitement par voie i.v. / orale)			Étude 305 (traitement par voie orale)	
		Voriconazole N = 1655	Voriconazole N = 468	Ampho B* N = 185	Ampho B→ Fluconazole N = 131	Voriconazole N = 200
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Organes sensoriels						
Vision anormale	310 (18,7)	63 (13,5)	1 (0,5)	0	31 (15,5)	8 (4,2)
Photophobie	37 (2,2)	8 (1,7)	0	0	5 (2,5)	2 (1,0)
Chromatopsie	20 (1,2)	2 (0,4)	0	0	2 (1,0)	0
Organisme entier						
Fièvre	94 (5,7)	8 (1,7)	25 (13,5)	5 (3,8)	0	0
Frissons	61 (3,7)	1 (0,2)	36 (19,5)	8 (6,1)	1 (0,5)	0
Céphalées	49 (3,0)	9 (1,9)	8 (4,3)	1 (0,8)	0	1 (0,5)
Système cardiovasculaire						
Tachycardie	39 (2,4)	6 (1,3)	5 (2,7)	0	0	0
Appareil digestif						
Nausées	89 (5,4)	18 (3,8)	29 (15,7)	2 (1,5)	2 (1,0)	3 (1,6)
Vomissements	72 (4,4)	15 (3,2)	18 (9,7)	1 (0,8)	2 (1,0)	1 (0,5)
Résultats anormaux des évaluations de la fonction hépatique	45 (2,7)	15 (3,2)	4 (2,2)	1 (0,8)	6 (3,0)	2 (1,0)

	Ensemble des études thérapeutiques	Études 307/602 et 608 (traitement par voie i.v. / orale)			Étude 305 (traitement par voie orale)	
		Voriconazole N = 1655	Voriconazole N = 468	Ampho B* N = 185	Ampho B→ Fluconazole N = 131	Voriconazole N = 200
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Ictère cholestatique	17 (1,0)	8 (1,7)	0	1 (0,8)	3 (1,5)	0
Métabolisme et nutrition						
Taux accru de phosphatases alcalines	59 (3,6)	19 (4,1)	4 (2,2)	3 (2,3)	10 (5,0)	3 (1,6)
Taux accru d'enzymes hépatiques	30 (1,8)	11 (2,4)	5 (2,7)	1 (0,8)	3 (1,5)	0
Taux accru d'ASAT	31 (1,9)	9 (1,9)	0	1 (0,8)	8 (4,0)	2 (1,0)
Taux accru d'ALAT	29 (1,8)	9 (1,9)	1 (0,5)	2 (1,5)	6 (3,0)	2 (1,0)
Hypokaliémie	26 (1,6)	3 (0,6)	36 (19,5)	16 (12,2)	0	0
Bilirubinémie	15 (0,9)	5 (1,1)	3 (1,6)	2 (1,5)	1 (0,5)	0
Taux accru de créatinine	4 (0,2)	0	59 (31,9)	10 (7,6)	1 (0,5)	0
Système nerveux						
Hallucinations	39 (2,4)	13 (2,8)	1 (0,5)	0	0	0
Peau et annexes cutanées						
Éruptions cutanées	88 (5,3)	20 (4,3)	7 (3,8)	1 (0,8)	3 (1,5)	1 (0,5)
Appareil génito-urinaire						
Dysfonctionnement rénal	10 (0,6)	6 (1,3)	40 (21,6)	9 (6,9)	1 (0,5)	1 (0,5)
Insuffisance rénale aiguë	7 (0,4)	2 (0,4)	11 (5,9)	7 (5,3)	0	0

* Amphotéricine B suivie d'un autre antifongique homologué

Troubles visuels

Au cours des essais cliniques, les troubles visuels liés au traitement par le voriconazole ont été fréquents. Lors de ces essais, environ 21 % des patients ont présenté les symptômes suivants : altération/amélioration de la perception visuelle, vue brouillée, modification de la perception des couleurs et/ou photophobie. Ces troubles, légers pour la plupart, ont rarement entraîné l'abandon du traitement. Leur survenue pourrait être associée à des concentrations plasmatiques et/ou à des doses élevées.

Le mode d'action à l'origine des troubles visuels est inconnu, bien que le site d'action soit probablement situé à l'intérieur de la rétine. La majorité des symptômes visuels semblent se résorber spontanément en l'espace de 60 minutes. Les patients ayant participé aux études de phase III étaient atteints de maladies graves, si bien qu'une évaluation rigoureuse de leur fonction visuelle n'était généralement pas possible. Lors d'une étude menée chez des volontaires en bonne santé pour évaluer l'effet d'un traitement de 28 jours sur la fonction rétinienne, le voriconazole a entraîné une diminution de l'amplitude de l'onde sur l'électrorétinogramme (ERG), une perte du champ visuel et une altération de la perception des couleurs. L'ERG mesure l'activité électrique de la rétine. Ces effets ont été observés peu après le début du traitement et ont persisté pendant toute la période d'administration du médicament. L'ERG, le champ visuel et la perception des couleurs étaient revenus à la normale 14 jours après la fin du traitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Réactions cutanées

Les réactions cutanées ont été fréquentes chez les patients traités par le voriconazole. Le mécanisme intervenant dans ces effets indésirables demeure inconnu. Lors d'essais cliniques, des éruptions cutanées jugées liées au traitement ont été signalées par 7 % (110/1655) des patients traités par le voriconazole. La plupart de ces éruptions cutanées ont été d'intensité légère à modérée. Il semble que les réactions de photosensibilité sont plus susceptibles de se manifester si le traitement est de longue durée. Des réactions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (peu fréquent), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (rare) et l'érythème polymorphe (rare), ont été observées chez des patients traités par le voriconazole. Le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse doivent faire partie du diagnostic différentiel si un patient présente des symptômes prodromiques ressemblant à ceux de la grippe (fièvre, inconfort, rhinite, douleurs thoraciques, vomissements, maux de gorge, toux, diarrhée, céphalées, myalgie ou arthralgie).

Il faut suivre de près les patients présentant des éruptions cutanées dès l'apparition de celles-ci, et cesser l'administration de voriconazole si les lésions s'aggravent. Il est recommandé aux patients d'éviter la lumière vive et directe du soleil pendant leur traitement par le voriconazole (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables peu courants

Les effets indésirables énumérés ci-après ont été signalés chez moins de 2 % de tous les patients traités par le voriconazole lors de l'ensemble des études thérapeutiques (N = 1655). Les effets indésirables mentionnés englobent ceux qui ne peuvent être considérés, hors de tout doute, indépendants du voriconazole ou ceux qui peuvent aider le médecin à assurer la gestion des risques auxquels les patients sont exposés. Cette liste ne comprend pas les effets présentés au tableau 2 ni tous ceux qui ont été signalés lors des essais cliniques sur le voriconazole.

Appareil digestif : anorexie, calculs biliaires, chéilite, cholécystite, colite pseudomembraneuse, coma hépatique, constipation, diarrhée, duodénite, dyspepsie, dysphagie, élévation des taux de GGT/LDH, flatulences, gastro-entérite, gingivite, glossite, hématurie, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie gingivale, hépatite, hépatomégalie, hyperplasie gingivale, ictère, insuffisance hépatique, méléna, œdème de la langue, oesophagite, pancréatite, parodontite, perforation de l'intestin, perforation d'un ulcère duodénal, rectite, rectorragie, sécheresse buccale, stomatite, trouble rectal, tuméfaction des glandes parotides, ulcération buccale, ulcère de l'œsophage, ulcère gastrique, ulcère intestinal.

Appareil génito-urinaire : anurie, cystite hémorragique, douleur rénale, dysménorrhée, dysurie, épидидymite, fausse couche précoce, glycosurie, hématurie, hémorragie utérine, hémorragie vaginale, hydronéphrose, impuissance, incontinence urinaire, infection des voies urinaires, métorragie, nécrose tubulaire rénale, néphrite, néphrose, œdème scrotal, oligurie, réduction de la clairance de la créatinine, rétention urinaire.

Appareil locomoteur : arthralgie, arthrite, crampes dans les jambes, myalgie, myasthénie, myopathie, ostéomalacie, ostéonécrose, ostéoporose.

Appareil respiratoire : dyspnée, épanchement pleural, épistaxis, hémoptysie, hypoxie, infection des voies respiratoires, modification de la voix, œdème pulmonaire, pharyngite, pneumonie, rhinite, sinusite, syndrome de détresse respiratoire, toux accrue, troubles respiratoires.

Métabolisme et nutrition : albuminurie, élévation du taux d'azote uréique sanguin, élévation du taux de créatines phosphokinases, hypercalcémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, hyperuricémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, œdème, œdème périphérique, réduction de la tolérance au glucose, urémie.

Organes des sens : acouphène, altération du goût, atrophie optique, blépharite, cécité nocturne, conjonctivite, daltonisme, douleur oculaire, hémorragie oculaire, hémorragie rétinienne, hypoacousie, kératite, kératoconjonctivite, lacune du champ visuel, mydriase, névrite optique, œdème papillaire, opacité cornéenne, otalgie, otite externe, perte de sensibilité gustative, rétinite, sclérite, sécheresse oculaire, surdité, troubles d'accommodation, uvéite.

Organisme entier : ascite, asthénie, atteinte des muqueuses, cellulite, défaillance polyviscérale, distension abdominale, dorsalgie, douleur, douleur abdominale, douleur au point d'injection, douleur iliaque, douleur pelvienne, douleur thoracique, douleur thoracique rétrosternale, granulome, infection, infection bactérienne, infection fongique, infection ou inflammation au point d'injection, œdème, œdème du visage, péritonite, réaction allergique, réaction anaphylactoïde (*voir CONTRE-INDICATIONS*), réaction du greffon contre l'hôte, septicémie, syndrome grippal.

Peau et annexes cutanées : affection cutanée, alopecie, changements de coloration de la peau, dermatite de contact, dermatite exfoliative, eczéma, éruption fixe d'origine médicamenteuse, éruption maculopapuleuse, érythème polymorphe, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, furunculose, herpès, lupus érythémateux discoïde, mélanose, œdème angioneurotique, prurit, pseudoporphyrie, psoriasis, réaction cutanée de photosensibilité, sécheresse de la peau, transpiration, urticaire.

Système cardiovasculaire : Les rapports font état d'un cas mortel de fibrillation ventriculaire et de rares cas de torsades de pointes où la possibilité d'un lien causal avec le voriconazole n'a pu être écartée.

Accident vasculaire cérébral, arrêt cardiaque, arythmie auriculaire, arythmie nodale, arythmie ventriculaire, bigéminisme, bloc auriculo-ventriculaire complet, bloc de branche, bradycardie, cardiomégalie, cardiomyopathie, embolie pulmonaire, endocardite, extrasystole, extrasystoles supraventriculaires, fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire, hémorragie cérébrale, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, ischémie cérébrale, palpitations, phlébite, prolongation de l'intervalle QT, syncope, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire (dont des torsades de pointes), thrombophlébite, thrombophlébite profonde, vasodilatation.

Système endocrinien : diabète insipide, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, insuffisance corticosurrénalienne.

Systèmes hématopoïétique et lymphatique : agranulocytose, anémie (macrocytaire, mégalo-blastique, microcytaire, normocytaire), anémie aplasique, anémie hémolytique, aplasie médullaire, augmentation du temps de saignement, coagulation intravasculaire disséminée, cyanose, ecchymoses, éosinophilie, hypervolémie, leucopénie, lymphadénopathie, lymphangite, pancytopénie, pétéchie, purpura, purpura thrombocytopenique thrombotique, splénomégalie, thrombocytopenie.

Système nerveux : acathisie, agitation, amnésie, anxiété, ataxie, baisse de la libido, crise oculogyre, coma, confusion, convulsions, crise épileptique tonico-clonique, délirium, démence, dépersonnalisation, dépression, diplopie, encéphalite, encéphalopathie, étourdissements, euphorie, hypertension intracrânienne, hypertonie, hypoesthésie, idées suicidaires, insomnie, névralgie, neuropathie, nystagmus, œdème cérébral, paresthésie, psychose, rêves étranges, somnolence, syndrome cérébral aigu, syndrome de Guillain-Barré, syndrome extrapyramidal, tremblements, vertige.

Résultats des épreuves de laboratoire

Lors de l'ensemble des essais thérapeutiques sur le voriconazole, la fréquence globale de taux anormaux de transaminases ayant une signification clinique a été de 12,4 % (206/1655) chez les patients traités par cet agent. Il pourrait exister un lien entre la fréquence accrue d'anomalies décelées au moyen d'évaluations de la fonction hépatique et des concentrations et/ou des doses élevées. Dans la plupart des cas, les taux obtenus lors des épreuves ultérieures se sont normalisés sans modification de la dose ou après un réglage posologique qui pouvait comprendre l'arrêt du traitement.

Au cours d'essais cliniques, des manifestations hépatiques graves (telles qu'une hépatite, une cholestase et une insuffisance hépatique fulminante, parfois mortelles) ont été observées, quoique peu fréquemment, lors du traitement par le voriconazole. Ces manifestations ont surtout été observées chez des patients atteints d'autres maladies sous-jacentes graves (particulièrement l'hémopathie maligne). Des réactions hépatiques, dont l'hépatite et l'ictère, ont été signalées chez des patients ne présentant aucun autre facteur de risque connu. Le dysfonctionnement hépatique a généralement été réversible après l'arrêt du traitement.

Des évaluations de la fonction hépatique doivent être effectuées au début et au cours du traitement par le voriconazole. Il faut suivre de près les patients dont les résultats des évaluations de la fonction hépatique deviennent anormaux afin de déceler toute atteinte hépatique plus grave. La prise en charge des patients doit comprendre une évaluation de la fonction hépatique (en particulier des épreuves de la fonction hépatique et la mesure de la bilirubinémie). L'arrêt du traitement par le voriconazole doit être envisagé en présence de signes et de symptômes cliniques d'une affection hépatique pouvant être attribuables au voriconazole (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients gravement malades traités par le voriconazole. Il est possible que les patients qui reçoivent du voriconazole soient traités simultanément par des médicaments néphrotoxiques et souffrent d'affections concomitantes susceptibles d'altérer la fonction rénale. Il est recommandé de surveiller l'état des patients, par

des épreuves de laboratoire comprenant entre autres la détermination de la créatininémie, afin de déceler tout signe de dysfonctionnement rénal.

Les tableaux 3, 4 et 5 indiquent le nombre de patients, parmi ceux qui ont participé à 3 études comparatives multicentriques avec répartition aléatoire, qui ont présenté une hypokaliémie et dont la fonction rénale ou hépatique a subi des variations cliniquement significatives. L'étude 305, où les patients ont été affectés au hasard au voriconazole ou au fluconazole, tous deux administrés par voie orale, portait sur une indication autre que l'aspergillose invasive chez des patients immunodéprimés. Dans le cadre du protocole 307/602, des patients atteints d'une aspergillose invasive confirmée ou probable ont été affectés au hasard à un traitement par le voriconazole ou par l'amphotéricine B. Au cours de l'étude 608, des patients atteints de candidémie ont été affectés au hasard au voriconazole ou au schéma comportant l'administration d'amphotéricine B suivie de fluconazole.

Tableau 3 : Protocole 305 – Anomalies cliniquement significatives des épreuves de Laboratoire

	Critère*	VORICONAZOLE n/N (%)	FLUCONAZOLE n/N (%)
Bilirubine totale	> 1,5x LSN	8/185 (4,3)	7/186 (3,8)
ASAT	> 3,0x LSN	38/187 (20,3)	15/186 (8,1)
ALAT	> 3,0x LSN	20/187 (10,7)	12/186 (6,5)
Phosphatases alcalines	> 3,0x LSN	19/187 (10,2)	14/186 (7,5)

* Sans égard à la valeur initiale

n Nombre de patients ayant présenté des anomalies cliniquement significatives pendant le traitement à l'étude

N Nombre total de patients ayant eu au moins 1 résultat anormal aux épreuves de laboratoire pendant le traitement à l'étude

LSN Limite supérieure de la normale

Tableau 4 : Protocole 307/602 - Anomalies cliniquement significatives des épreuves de laboratoire

	Critère*	VORICONAZOLE n/N (%)	AMPHOTÉRICINE B** n/N (%)
Bilirubine totale	> 1,5x LSN	35/180 (19,4)	46/173 (26,6)
ASAT	> 3,0x LSN	21/180 (11,7)	18/174 (10,3)
ALAT	> 3,0x LSN	34/180 (18,9)	40/173 (23,1)
Phosphatases alcalines	> 3,0x LSN	29/181 (16,0)	38/173 (22,0)
Créatinine	> 1,3x LSN	39/182 (21,4)	102/177 (57,6)
Potassium	< 0,9x LIN	30/181 (16,6)	70/178 (39,3)

* Sans égard à la valeur initiale

** Amphotéricine B suivie d'un autre antifongique homologué

n Nombre de patients ayant présenté des anomalies cliniquement significatives pendant le traitement à l'étude

N Nombre total de patients ayant eu au moins 1 résultat anormal aux épreuves de laboratoire pendant le traitement à l'étude

LSN Limite supérieure de la normale

LIN Limite inférieure de la normale

Tableau 5 : Protocole 608 - Anomalies cliniquement significatives des épreuves de laboratoire

	Critère*	VORICONAZOLE n/N (%)	AMPHOTÉRICINE B suivie du FLUCONAZOLE n/N (%)
Bilirubine totale	> 1,5x LSN	50/261 (19,2)	31/115 (27,0)
ASAT	> 3,0x LSN	40/261 (15,3)	16/116 (13,8)
ALAT	> 3,0x LSN	22/261 (8,4)	15/116 (12,9)
Phosphatases alcalines	> 3,0x LSN	59/261 (22,6)	26/115 (22,6)
Créatinine	> 1,3x LSN	39/260 (15,0)	32/118 (27,1)
Potassium	< 0,9x LIN	43/258 (16,7)	35/118 (29,7)

* Sans égard à la valeur initiale

n Nombre de patients ayant présenté des anomalies cliniquement significatives pendant le traitement à l'étude

N Nombre total de patients ayant eu au moins 1 résultat anormal aux épreuves de laboratoire pendant le traitement à l'étude

LSN Limite supérieure de la normale

LIN Limite inférieure de la normale

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, des cas d'hypoglycémie marquée ont été observés chez des patients recevant du voriconazole et du glipizide (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

On a également signalé de rares cas d'arythmies (y compris des arythmies ventriculaires comme les torsades de pointes), d'arrêts cardiaques et de mort subite chez des patients traités par le voriconazole. Dans la plupart des cas, ces manifestations ont été observées chez des patients présentant des facteurs de risque tels des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, une cardiomyopathie ou une hypokaliémie, ou prenant d'autres médicaments en concomitance qui pourraient avoir contribué à leur survenue (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas de pancréatite chez des enfants (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Un faible nombre de cas de perte de vision ont été signalés (y compris une diminution de l'acuité visuelle et un rétrécissement du champ visuel), où la possibilité d'un lien causal avec le voriconazole n'a pu être écartée. La plupart de ces cas touchaient des patients aux antécédents médicaux complexes, chez lesquels des maladies sous-jacentes et les infections primaires elles-mêmes rendaient l'interprétation difficile (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas d'effets indésirables persistants d'ordre visuel (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Des cas d'hyponatrémie et de rares cas de neuropathie périphérique ont aussi été signalés depuis la commercialisation du produit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

Médicaments contre-indiqués : astémizole, cisapride, pimozide, quinidine, terféndine, carbamazépine, barbituriques à longue durée d'action, éfavirenz (dose de 400 mg 1 f.p.j. ou plus), alcaloïdes de l'ergot, rifabutine, rifampicine, ritonavir (forte dose), millepertuis et sirolimus (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Médicaments dont l'emploi concomitant devrait être évité : évérolimus, fluconazole et ritonavir (faible dose) (*voir Interactions médicament-médicament ci-après*).

Médicaments dont l'emploi concomitant nécessite un réglage posologique du voriconazole : phénytoïne et éfavirenz (dose de 300 mg 1 f.p.j.) (*voir Interactions médicament-médicament ci-après*).

Médicaments dont l'emploi concomitant suppose d'envisager une réduction de la dose lorsque débute l'administration de l'autre médicament ainsi qu'un contrôle étroit des concentrations en cours de traitement : cyclosporine et tacrolimus (*voir Interactions médicament-médicament ci-après*).

Médicaments dont l'emploi concomitant suppose d'envisager une réduction de la dose et/ou une surveillance étroite des manifestations indésirables en cours de traitement : anticoagulants (warfarine et autres dérivés de la coumarine administrés par voie orale), benzodiazépines, bloqueurs des canaux calciques, inhibiteurs de la protéase du VIH autres que l'indinavir, méthadone, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), oméprazole, opiacés à courte ou à longue durée d'action, statines, sulfamides hypoglycémifiants et alcaloïdes de la pervenche (*voir Interactions médicament-médicament ci-après*).

Aperçu

Possibilité que d'autres médicaments influencent le voriconazole

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 (CYP450). *In vitro*, le voriconazole a une affinité 100 fois plus faible pour la CYP3A4 que pour la CYP2C9 et la CYP2C19. Les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent accroître la concentration plasmatique de voriconazole, et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent l'abaisser.

Possibilité que le voriconazole influence d'autres médicaments

Le voriconazole inhibe l'activité des isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, Mylan-Voriconazole risque d'accroître les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par ces isoenzymes. Chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents de la CYP2C19, l'élimination pourrait reposer davantage sur la CYP3A4.

Interactions médicament-médicament

Les interactions entre le voriconazole et d'autres médicaments sont énumérées dans le tableau 6. Le sens de la flèche pour chacun des paramètres pharmacocinétiques est déterminé en fonction d'un intervalle de confiance à 90 % du rapport des moyennes géométriques se situant à l'intérieur (\leftrightarrow), au-dessous (\downarrow) ou au-dessus (\uparrow) des limites établies de 80 % à 125 %.

L'astérisque (*) indique une interaction bidirectionnelle, tandis que les abréviations ASC_{τ} , ASC_t et $ASC_{0-\infty}$ représentent l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps obtenue pour un intervalle posologique, en fonction du temps zéro au temps de la dernière concentration décelable et en fonction du temps zéro à l'infini, respectivement.

Les interactions possibles présentées dans le tableau figurent dans l'ordre suivant, en fonction de la recommandation qui s'y rapporte : contre-indications, celles qui nécessitent un réglage posologique ainsi qu'une surveillance étroite des paramètres cliniques et/ou biologiques et, finalement, celles pour lesquelles aucune interaction pharmacocinétique d'importance n'a été observée, mais qui peuvent tout de même présenter un intérêt clinique dans le champ thérapeutique en question.

À moins d'indications contraires, les études sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées chez des hommes en bonne santé et consistaient en l'administration, par voie orale, de doses multiples de 200 mg de voriconazole, 2 fois par jour, jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre. Les résultats obtenus peuvent être appliqués à d'autres populations et à d'autres voies d'administration.

Tableau 6 : Résumé des interactions entre le voriconazole et d'autres médicaments

Médicament [mode d'interaction]	Interaction Variation des moyennes géométriques (%)	Recommandations relatives à l'administration concomitante
Astémizole, cisapride, pimozide, quinidine et terféndine [substrats de la CYP3A4]	Absence de données cliniques. Des concentrations plasmatiques accrues de ces médicaments peuvent causer une prolongation de l'intervalle QTc et, dans de rares cas, des torsades de pointes.	Contre-indiquée
Carbamazépine et barbituriques à longue durée d'action (p. ex., phénobarbital, méphobarbital) [inducteurs puissants de la CYP450]	Absence de données cliniques. La carbamazépine et les barbituriques à longue durée d'action sont susceptibles d'entraîner une réduction significative des concentrations plasmatiques de	Contre-indiquée

Médicament [mode d'interaction]	Interaction Variation des moyennes géométriques (%)	Recommandations relatives à l'administration concomitante
	voriconazole.	
<p>Éfavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) [inducteur de la CYP450, inhibiteur et substrat de la CYP3A4]</p> <p>Éfavirenz à 400 mg 1 f.p.j., en concomitance avec le voriconazole à 200 mg 2 f.p.j.*</p> <p>Éfavirenz à 300 mg 1 f.p.j., en concomitance avec le voriconazole à 400 mg 2 f.p.j.*</p>	<p>Éfavirenz : C_{max} ↑ 38 % Éfavirenz : $ASC\tau$ ↑ 44 %</p> <p>Voriconazole : C_{max} ↓ 61 % Voriconazole : $ASC\tau$ ↓ 77 %</p> <p>Comparativement à l'éfavirenz à 600 mg 1 f.p.j. : Éfavirenz : C_{max} ↔ Éfavirenz : $ASC\tau$ ↑ 17 %</p> <p>Comparativement au voriconazole à 200 mg 2 f.p.j. : Voriconazole : C_{max} ↑ 23 % Voriconazole : $ASC\tau$ ↓ 7 %</p>	<p>L'administration concomitante de voriconazole à la dose usuelle et d'éfavirenz à 400 mg 1 f.p.j. ou plus est contre-indiquée en raison de la baisse significative de l'exposition au voriconazole.</p> <p>Ces agents peuvent être administrés ensemble si la dose d'entretien du voriconazole est portée à 400 mg 2 f.p.j. et si la dose d'éfavirenz est ramenée à 300 mg 1 f.p.j. Au terme du traitement par le voriconazole, il faut retourner à la posologie initiale de l'éfavirenz.</p>
<p>Autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (p. ex., delavirdine, névirapine)* [substrats de la CYP3A4, inhibiteurs ou inducteurs du CYP450]</p>	<p>Absence de données cliniques. Selon des études <i>in vitro</i>, les INNTI peuvent inhiber la biotransformation du voriconazole, et ce dernier peut inhiber la biotransformation des INNTI.</p> <p>Les données concernant l'effet de l'éfavirenz sur le voriconazole indiquent que les INNTI sont susceptibles d'accélérer la biotransformation du voriconazole.</p>	<p>Surveillance étroite visant à déceler tout signe de toxicité médicamenteuse ou d'inefficacité; un réglage de la dose peut être nécessaire.</p>
<p>Alcaloïdes de l'ergot (p. ex., ergotamine et dihydroergotamine) [substrats de la CYP3A4]</p>	<p>Absence de données cliniques. Le voriconazole est susceptible d'accroître les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot et de mener à l'ergotisme.</p>	<p>Contre-indiquée</p>
<p>Rifabutine [inducteur puissant de la CYP450]</p> <p>300 mg 1 f.p.j.</p> <p>300 mg 1 f.p.j (administré avec le voriconazole à 400 mg 2 f.p.j.)*</p>	<p>Voriconazole : C_{max} ↓ 69 % Voriconazole : $ASC\tau$ ↓ 78 %</p> <p>Rifabutine : C_{max} ↑ 195 % Rifabutine : $ASC\tau$ ↑ 331 %</p> <p>Comparativement au voriconazole à 200 mg 2 f.p.j. :</p> <p>Voriconazole : C_{max} ↑ 104 % Voriconazole : $ASC\tau$ ↑ 87 %</p>	<p>Contre-indiquée en raison de la baisse significative de l'exposition au voriconazole lors de son administration avec la rifabutine.</p>
<p>Rifampicine (600 mg 1 f.p.j.) [inducteur puissant de la CYP450]</p>	<p>Voriconazole : C_{max} ↓ 93 % Voriconazole : $ASC\tau$ ↓ 96 %</p>	<p>Contre-indiquée en raison de la baisse significative de l'exposition au voriconazole</p>

Médicament <i>[mode d'interaction]</i>	Interaction Variation des moyennes géométriques (%)	Recommandations relatives à l'administration concomitante
		lors de son administration avec la rifampicine.
<p>Ritonavir (inhibiteur de la protéase) <i>[inducteur puissant de la CYP450; inhibiteur et substrat de la CYP3A4]</i></p> <p>Forte dose (400 mg 2 f.p.j.)</p> <p>Faible dose (100 mg 2 f.p.j.)*</p>	<p>Ritonavir : C_{max} et $ASC\tau \leftrightarrow$ Voriconazole : $C_{max} \downarrow 66 \%$ Voriconazole : $ASC\tau \downarrow 82 \%$</p> <p>Ritonavir : $C_{max} \downarrow 25 \%$ Ritonavir : $ASC\tau \downarrow 13 \%$ Voriconazole : $C_{max} \downarrow 24 \%$ Voriconazole : $ASC\tau \downarrow 39 \%$</p>	<p>L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à forte dose (400 mg 2 f.p.j. ou plus) est contre-indiquée en raison de la baisse significative de l'exposition au voriconazole.</p> <p>L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir (100 mg 2 f.p.j.) est déconseillée, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques associés à l'emploi du voriconazole.</p>
<p>Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., atazanavir, amprénavir, darunavir, lopinavir, nelfinavir et saquinavir)* <i>[substrats et inhibiteurs de la CYP3A4]</i></p> <p><u>en association avec le ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.)</u></p>	<p>Absence de données cliniques. Le ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.) peut entraîner la diminution de la concentration de voriconazole.</p>	<p>L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg 2 f.p.j.), associé à un autre inhibiteur de la protéase, est déconseillée puisque le ritonavir peut réduire l'exposition au voriconazole, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques associés à l'emploi du voriconazole.</p>
<p>Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., atazanavir, amprénavir, darunavir, lopinavir, nelfinavir et saquinavir)* <i>[substrats et inhibiteurs de la CYP3A4]</i></p>	<p>Absence de données cliniques. Selon des essais <i>in vitro</i>, le voriconazole peut inhiber la biotransformation des inhibiteurs de la protéase du VIH (amprénavir, nelfinavir, saquinavir), et ces mêmes inhibiteurs peuvent inhiber la biotransformation du voriconazole.</p> <p>Bien qu'aucune donnée clinique ne le confirme, le voriconazole est susceptible d'inhiber la biotransformation d'autres inhibiteurs</p>	<p>Surveillance étroite visant à déceler tout signe de toxicité médicamenteuse ou d'inefficacité; un réglage de la dose peut être nécessaire.</p>

Médicament <i>[mode d'interaction]</i>	Interaction Variation des moyennes géométriques (%)	Recommandations relatives à l'administration concomitante
	de la protéase (atazanavir, darunavir, lopinavir), et ces mêmes inhibiteurs sont aussi susceptibles d'inhiber la biotransformation du voriconazole.	
Millepertuis <i>[inducteur de la CYP450 et de la glycoprotéine P]</i> 300 mg 3 f.p.j. (en concomitance avec une dose unique de voriconazole à 400 mg)	Dans le cadre d'une étude indépendante dont le compte rendu a été publié : Voriconazole : $ASC_{0-\infty} \downarrow 59\%$	Contre-indiquée en raison de la baisse significative de l'exposition au voriconazole lors de son administration avec le millepertuis.
Évérolimus <i>[substrat de la CYP3A4 et de la glycoprotéine P]</i>	Absence de données cliniques. Le voriconazole est susceptible d'entraîner une augmentation significative de la concentration plasmatique d'évérolimus.	L'administration concomitante de voriconazole et d'évérolimus est déconseillée, car le voriconazole risque d'entraîner une augmentation significative de la concentration d'évérolimus.
Fluconazole (200 mg 1 f.p.j.) <i>[inhibiteur de la CYP2C9, de la CYP2C19 et de la CYP3A4]</i>	Voriconazole : $C_{max} \uparrow 57\%$ Voriconazole : $ASC_{\tau} \uparrow 79\%$ Fluconazole : C_{max} – non évaluée Fluconazole : ASC_{τ} - non évaluée	La diminution de la dose ou de la fréquence d'administration du voriconazole et du fluconazole qui permettrait d'éliminer cet effet n'a pas été établie. Une surveillance des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée si ce dernier est administré après le fluconazole.
Phénytoïne <i>[substrat de la CYP2C9 et inducteur puissant de la CYP450]</i> 300 mg 1 f.p.j. 300 mg 1 f.p.j. (en concomitance avec le voriconazole à 400 mg 2 f.p.j.)*	Voriconazole : $C_{max} \downarrow 49\%$ Voriconazole : $ASC_{\tau} \downarrow 69\%$ Phénytoïne : $C_{max} \uparrow 67\%$ Phénytoïne : $ASC_{\tau} \uparrow 81\%$ Comparativement au voriconazole à 200 mg 2 f.p.j. : Voriconazole : $C_{max} \uparrow 34\%$ Voriconazole : $ASC_{\tau} \uparrow 39\%$	L'emploi concomitant de voriconazole et de phénytoïne est déconseillé, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques. Une surveillance étroite de la concentration plasmatique de la phénytoïne est recommandée. La phénytoïne peut être administrée avec le voriconazole si la dose d'entretien de ce dernier est portée à 5 mg/kg 2 f.p.j. par voie i.v., ou portée de 200 mg à 400 mg 2 f.p.j. par voie orale

Médicament <i>[mode d'interaction]</i>	Interaction Variation des moyennes géométriques (%)	Recommandations relatives à l'administration concomitante
		(de 100 mg à 200 mg 2 f.p.j. chez les patients de moins de 40 kg).
<p>Anticoagulants</p> <p>Warfarine (dose unique de 30 mg, avec le voriconazole à 300 mg 2 f.p.j.) <i>[substrat de la CYP2C9]</i></p> <p>Autres dérivés de la coumarine administrés par voie orale (p. ex., phenprocoumone, acénocoumarol) <i>[substrats de la CYP2C9 et de la CYP3A4]</i></p>	<p>L'administration concomitante de voriconazole (300 mg 2 f.p.j.) et de warfarine (30 mg, dose unique) a prolongé de 93 % le temps de prothrombine maximum. La prolongation la plus importante du temps de prothrombine représentait environ le double de la valeur initiale.</p> <p>Bien que le phénomène n'ait pas été étudié, il se peut que le voriconazole fasse augmenter les concentrations plasmatiques des dérivés coumariniques et, partant, entraîne une augmentation du temps de prothrombine.</p>	<p>Une surveillance étroite du temps de prothrombine et d'autres paramètres appropriés de la coagulation est recommandée, et la dose d'anticoagulant doit être réglée en conséquence.</p>
<p>Benzodiazépines (p. ex., midazolam, triazolam, alprazolam) <i>[substrats de la CYP3A4]</i></p>	<p>Bien que le phénomène n'ait pas été étudié, le voriconazole est susceptible d'accroître les concentrations plasmatiques des benzodiazépines métabolisées par la CYP3A4 et de causer des effets sédatifs prolongés.</p>	<p>Une diminution de la dose de benzodiazépine doit être envisagée.</p>
<p>Bloqueurs des canaux calciques <i>[substrats de la CYP3A4]</i></p>	<p>Absence de données cliniques. Il a été démontré que le voriconazole inhibe la biotransformation de la fêlodipine <i>in vitro</i> (microsomes du foie humains). Par conséquent, le voriconazole pourrait accroître les concentrations plasmatiques des bloqueurs des canaux calciques métabolisés par la CYP3A4.</p>	<p>Il est recommandé de surveiller étroitement la survenue d'effets indésirables et toxiques associés aux bloqueurs des canaux calciques lors de l'administration concomitante de voriconazole. Il est possible qu'on doive modifier la dose du bloqueur des canaux calciques.</p>

Médicament [mode d'interaction]	Interaction Variation des moyennes géométriques (%)	Recommandations relatives à l'administration concomitante
<p>Immunosuppresseurs [substrats de la CYP3A4]</p> <p>Sirolimus (2 mg, dose unique)</p> <p>Cyclosporine (chez les patients ayant subi une greffe de rein, dont l'état est stable et qui reçoivent un traitement de longue durée par la cyclosporine)</p> <p>Tacrolimus (0,1 mg/kg, dose unique)</p>	<p>Dans le cadre d'une étude indépendante dont le compte rendu a été publié :</p> <p>Sirolimus : C_{max} ↑ 6,6 fois Sirolimus : $ASC_{0-\infty}$ ↑ 11 fois</p> <p>Cyclosporine : C_{max} ↑ 13 % Cyclosporine : ASC_{τ} ↑ 70 %</p> <p>Tacrolimus : C_{max} ↑ 117 % Tacrolimus : ASC_{τ} ↑ 221 %</p>	<p>L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est contre-indiquée en raison de la hausse significative de l'exposition au sirolimus.</p> <p>Lorsqu'un traitement par le voriconazole est amorcé chez des patients qui prennent déjà de la cyclosporine, il est recommandé de réduire de moitié la dose de cyclosporine et d'en surveiller la concentration de près. L'augmentation de la concentration de cyclosporine a été associée à des effets néphrotoxiques. <u>Après l'arrêt du traitement par le voriconazole, il faut surveiller étroitement la concentration de cyclosporine et augmenter la dose, au besoin.</u></p> <p>Lorsqu'un traitement par le voriconazole est amorcé chez des patients qui prennent déjà du tacrolimus, il est recommandé d'utiliser seulement le tiers de la dose initiale de tacrolimus et d'en surveiller la concentration de près. L'augmentation de la concentration de tacrolimus a été associée à des effets néphrotoxiques. <u>Après l'arrêt du traitement par le voriconazole, il faut surveiller étroitement la concentration de tacrolimus et augmenter la dose, au besoin.</u></p>
<p>Opiacés à longue durée d'action [substrats de la CYP3A4]</p>	<p>Dans le cadre d'une étude</p>	<p>Il faut envisager une réduction de</p>

Médicament <i>[mode d'interaction]</i>	Interaction Variation des moyennes géométriques (%)	Recommandations relatives à l'administration concomitante
Oxycodone (10 mg, dose unique)	indépendante dont le compte rendu a été publié : Oxycodone : C_{max} ↑ 1,7 fois Oxycodone : $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 fois	la dose d'oxycodone et d'autres opiacés à longue durée d'action métabolisés par la CYP3A4 (p. ex., hydrocodone). Une surveillance fréquente visant à déceler les effets indésirables associés aux opiacés pourrait s'avérer nécessaire.
Méthadone (32-100 mg 1 f.p.j.) <i>[substrat de la 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 étroite des effets indésirables et toxiques associés à la méthadone, y compris la prolongation de l'intervalle QT, est recommandée. Une réduction de la dose de méthadone peut se révéler nécessaire.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) <i>[substrats de la CYP2C9]</i> Ibuprofène (400 mg, dose unique) Diclofénac (50 mg, dose unique)	Ibuprofène S- : C_{max} ↑ 20 % Ibuprofène S- : $ASC_{0-\infty}$ ↑ 100 % Diclofénac : C_{max} ↑ 114 % Diclofénac : $ASC_{0-\infty}$ ↑ 78 %	Il faut surveiller de près l'apparition d'effets indésirables ou toxiques associés aux AINS. Une réduction de la dose d'AINS peut s'avérer nécessaire.
Oméprazole (40 mg 1 f.p.j.)* <i>[inhibiteur de la CYP2C19; substrat de la CYP2C19 et de la CYP3A4]</i>	Oméprazole : C_{max} ↑ 116 % Oméprazole : ASC_{τ} ↑ 280 % Voriconazole : C_{max} ↑ 15 % Voriconazole : ASC_{τ} ↑ 41 % Le voriconazole pourrait également inhiber la biotransformation des autres inhibiteurs de la pompe à protons qui sont des substrats de la CYP2C19 et entraîner une augmentation de leur concentration plasmatique.	Aucun réglage de la dose de voriconazole n'est recommandé. Lorsqu'un traitement par le voriconazole est amorcé chez des patients qui prennent déjà de l'oméprazole à la dose de 40 mg ou plus, il est recommandé de réduire de moitié la dose d'oméprazole.
Contraceptifs oraux* <i>[substrat de la CYP3A4; inhibiteur de la CYP2C19]</i> Noréthistérone/éthinyloestradiol (1 mg/0,035 mg 1 f.p.j.)	Éthinylestradiol : C_{max} ↑ 36 % Éthinylestradiol : ASC_{τ} ↑ 61 % Noréthistérone : C_{max} ↑ 15 % Noréthistérone : ASC_{τ} ↑ 53 % Voriconazole : C_{max} ↑ 14 % Voriconazole : ASC_{τ} ↑ 46 %	Il faut surveiller étroitement la survenue d'effets indésirables associés aux contraceptifs oraux et au voriconazole.

Médicament <i>[mode d'interaction]</i>	Interaction Variation des moyennes géométriques (%)	Recommandations relatives à l'administration concomitante
<p>Opiacés à courte durée d'action <i>[substrat de la CYP3A4]</i></p> <p>Alfentanil (dose unique de 20 µg/kg, avec le naloxone)</p> <p>Fentanyl (5 µg/kg, dose unique)</p>	<p>Dans le cadre d'une étude indépendante dont le compte rendu a été publié : Alfentanil : $ASC_{0-\infty} \uparrow 6$ fois</p> <p>Dans le cadre d'une étude indépendante dont le compte rendu a été publié : Fentanyl : $ASC_{0-\infty} \uparrow 1,34$ fois</p>	<p>Une réduction de la dose d'alfentanil, de fentanyl et d'autres opiacés à courte durée d'action dont la structure s'apparente à celle de l'alfentanil et qui sont métabolisés par la CYP3A4 (p. ex., sufentanil) doit être envisagée. Une surveillance fréquente et prolongée visant à déceler des signes de dépression respiratoire et d'autres effets indésirables associés aux opiacés est recommandée.</p>
<p>Statines (p. ex., lovastatine) <i>[substrats de la CYP3A4]</i></p>	<p>Absence de données cliniques. Le voriconazole est susceptible d'accroître les concentrations plasmatiques des statines métabolisées par la CYP3A4 et d'entraîner une rhabdomyolyse.</p>	<p>Une réduction de la dose de statine doit être envisagée.</p>
<p>Sulfamides hypoglycémiant (p. ex., tolbutamide, glipizide, glyburide) <i>[substrats de la CYP2C9]</i></p>	<p>Absence de données cliniques. Le voriconazole est susceptible d'accroître les concentrations plasmatiques des sulfamides hypoglycémiant et de provoquer une hypoglycémie.</p>	<p>Une surveillance rigoureuse de la glycémie est recommandée. Une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.</p>
<p>Alcaloïdes de la pervenche (p. ex., vincristine et vinblastine) <i>[substrats de la CYP3A4]</i></p>	<p>Absence de données cliniques. Le voriconazole est susceptible d'accroître les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche et de causer des effets neurotoxiques.</p>	<p>Une réduction de la dose d'alcaloïdes de la pervenche doit être envisagée.</p>
<p>Cimétidine (400 mg 2 f.p.j.) <i>[inhibiteur non spécifique de la CYP450 et agent augmentant le pH gastrique]</i></p>	<p>Voriconazole : $C_{max} \uparrow 18\%$ Voriconazole : $ASC_{\tau} \uparrow 23\%$</p>	<p>Aucun réglage posologique</p>
<p>Digoxine (0,25 mg 1 f.p.j.) <i>[substrat de la glycoprotéine P]</i></p>	<p>Digoxine : $C_{max} \leftrightarrow$ Digoxine : $ASC_{\tau} \leftrightarrow$</p>	<p>Aucun réglage posologique</p>
<p>Indinavir (inhibiteur de la protéase) (800 mg 3 f.p.j.) <i>[inhibiteur et substrat de la CYP3A4]</i></p>	<p>Indinavir : $C_{max} \leftrightarrow$ Indinavir : $ASC_{\tau} \leftrightarrow$</p> <p>Voriconazole : $C_{max} \leftrightarrow$ Voriconazole : $ASC_{\tau} \leftrightarrow$</p>	<p>Aucun réglage posologique</p>
<p>Antibiotiques de la famille des macrolides</p>		<p>Aucun réglage posologique</p>

Médicament <i>[mode d'interaction]</i>	Interaction Variation des moyennes géométriques (%)	Recommandations relatives à l'administration concomitante
Érythromycine (1 g 2 f.p.j.) <i>[inhibiteur de la CYP3A4]</i> Azithromycine (500 mg 1 f.p.j.)	Voriconazole : C_{max} et $ASC\tau$ ↔ Voriconazole : C_{max} et $ASC\tau$ ↔ L'effet du voriconazole sur l'érythromycine et l'azithromycine est inconnu.	
Acide mycophénolique (1 g, dose unique) <i>[substrat des UDPglucuronyltransférases]</i>	Acide mycophénolique : C_{max} ↔ Acide mycophénolique : ASC_t ↔	Aucun réglage posologique
Prednisolone (60 mg, dose unique) <i>[substrat de la CYP3A4]</i>	Prednisolone : C_{max} ↑ 11 % Prednisolone : $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Aucun réglage posologique
Ranitidine (150 mg 2 f.p.j.) <i>[agent augmentant le pH gastrique]</i>	Voriconazole : C_{max} et $ASC\tau$ ↔	Aucun réglage posologique

L'astérisque (*) indique une interaction bidirectionnelle.
f.p.j. : fois par jour

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

L'administration concomitante de produits à base de plantes médicinales comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*), et de voriconazole a entraîné une réduction significative de la concentration plasmatique de voriconazole. Étant donné que l'emploi prolongé de millepertuis pourrait entraîner une diminution de l'exposition au voriconazole, **il est contre-indiqué d'utiliser ces deux agents en concomitance (voir CONTRE-INDICATIONS)**.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **Le traitement doit être amorcé selon la dose d'attaque prévue.**
- **La dose est déterminée en fonction du poids.**
- **Si la réponse du patient n'est pas suffisante ou que ce dernier ne tolère pas le traitement, la dose peut être modifiée.**
- **En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, la dose d'entretien doit être réduite de moitié.**
- **En cas d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine < 50 mL/min), il faut recourir à la forme ORALE de voriconazole.**

- Lorsque Mylan-Voriconazole est pris avec d'autres médicaments, la posologie de voriconazole ou des médicaments concomitants peut devoir être modifiée (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Posologie recommandée et réglage posologique

Posologie

Emploi chez les adultes

Le traitement doit être amorcé selon la dose d'attaque prévue pour l'administration par voie orale de Mylan-Voriconazole de manière à ce qu'une concentration plasmatique adéquate soit atteinte le premier jour. Une fois que l'état du patient est en mesure de tolérer la prise orale du médicament, les comprimés Mylan-Voriconazole peuvent être utilisés.

Le tableau 7 fournit des données détaillées sur les recommandations posologiques.

Tableau 7: Posologie et administration du voriconazole

	Dose d'attaque (pendant les 24 premières heures)		Dose d'entretien (après les 24 premières heures)	
	VOIE ORALE		VOIE ORALE*	
	Patients pesant 40 kg et plus	Patients pesant moins de 40 kg	Patients pesant 40 kg et plus	Patients pesant moins de 40 kg
Aspergillose invasive	400 mg, 2 f.p.j. ¹ (deux comprimés à 200 mg)	200 mg, 2 f.p.j. ¹ (un comprimé à 200 mg)	200 mg, 2 f.p.j. ¹ (un comprimé à 200 mg)	100 mg, 2 f.p.j. ¹ (deux comprimés à 50 mg)
Candidémie et candidose invasive	400 mg, 2 f.p.j. ¹ (deux comprimés à 200 mg)	400 mg, 2 f.p.j. ¹ (deux comprimés à 200 mg)	200 mg, 2 f.p.j. ¹ (un comprimé à 200 mg)	100 mg, 2 f.p.j. ¹ (deux comprimés à 50 mg)

* Lors des essais cliniques, les patients atteints de candidémie ont reçu une dose de 3 mg/kg toutes les 12 heures comme traitement principal, tandis que les patients souffrant d'une candidose invasive ont reçu une dose de 4 mg/kg comme traitement de rattrapage. La posologie doit être adaptée à la nature et à la gravité de l'infection.

¹ 2 f.p.j. = 2 fois par jour, à 12 heures d'intervalle

Réglage posologique

Si la réponse du patient n'est pas suffisante, la dose d'entretien par voie orale peut être portée de 200 mg, toutes les 12 heures à 300 mg, toutes les 12 heures. Chez les patients pesant moins de 40 kg, on peut augmenter la dose de 100 mg, toutes les 12 heures, à 150 mg, toutes les 12 heures. Si le patient ne tolère pas l'administration de 300 mg par voie orale toutes les 12 heures, la dose d'entretien par voie orale peut être abaissée, par paliers de 50 mg, jusqu'à un minimum de 200 mg, toutes les 12 heures (ou de 100 mg, toutes les 12 heures, chez les patients adultes pesant moins de 40 kg).

La durée du traitement est fonction de la réponse clinique et mycologique du patient. Le traitement de la candidémie doit se poursuivre pendant au moins 14 jours après la résolution des symptômes ou l'obtention de la dernière culture positive (selon l'éventualité la plus tardive).

Administration

Les comprimés Mylan-Voriconazole doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Dose oubliée

Si le patient saute une dose, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser celle qu'il a oubliée.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun réglage posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Enfants

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du voriconazole, lorsqu'il est administré par voie orale, ne semble pas être modifiée en présence d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucun réglage posologique n'est nécessaire pour l'administration par voie orale chez les patients atteints d'insuffisance rénale d'intensité légère à grave.

En raison du faible nombre de sujets étudiés, une surveillance clinique étroite est conseillée.

Chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal modéré ou grave (clairance de la créatinine < 50 mL/min), le voriconazole doit être administré par voie orale à ces patients, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques associés à l'usage du voriconazole par voie intraveineuse. Dans ce dernier cas, il faut surveiller de près la fonction rénale (y compris la créatininémie et la clairance de la créatinine) et, si des changements importants surviennent, envisager d'administrer le voriconazole par voie orale plutôt que par voie intraveineuse (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

L'hémodialyse élimine le voriconazole à raison de 121 mL/min. La quantité moyenne de voriconazole éliminée pendant une séance d'hémodialyse de 4 heures (8 %; min. : 1 %, max. : 16 %) n'est pas suffisante pour justifier un réglage posologique.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique risque d'entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de voriconazole chez les patients atteints de cirrhose hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh).

Il est recommandé d'amorcer le traitement selon le schéma posologique habituel, mais de réduire de moitié la dose d'entretien chez les patients atteints de cirrhose hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh).

L'innocuité et l'efficacité d'une dose réduite de voriconazole chez ces patients n'ont pas été établies.

En raison du faible nombre de sujets étudiés, une surveillance clinique étroite est de mise.

Le voriconazole n'a pas été étudié chez les patients atteints de cirrhose hépatique grave (classe C de Child-Pugh) et ne doit leur être prescrit que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques. Une surveillance étroite doit être exercée chez ces patients afin de déceler tout signe de toxicité médicamenteuse (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe aucun antidote connu du voriconazole; en cas de surdosage, il est recommandé de recourir à un traitement axé sur le soulagement des symptômes et le maintien des fonctions vitales. L'administration de charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé.

Une surveillance par ECG est fortement conseillée en raison de la prolongation possible de l'intervalle QT et du risque d'arythmie qui en découle.

L'hémodialyse élimine le voriconazole à raison de 121 mL/min. En cas de surdosage, l'hémodialyse peut aider à éliminer le voriconazole de l'organisme.

Lors des essais cliniques, 3 cas de surdosage accidentel de voriconazole se sont produits, tous chez des enfants qui avaient reçu des doses de voriconazole jusqu'à 5 fois supérieures à celle qui est recommandée par voie intraveineuse. Un seul épisode de photophobie, d'une durée de 10 minutes, a été signalé.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Mylan-Voriconazole est un antifongique triazolé doté d'un large spectre d'activité *in vitro* et d'une activité fongicide contre le genre *Aspergillus* et divers autres champignons filamenteux (voir **MICROBIOLOGIE**). Le voriconazole agit principalement en inhibant la déméthylation des 14 α -stéroïdes assistée par le cytochrome P450 des champignons, étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol. La perte subséquente de molécules normales de stéroïdes est directement liée à l'accumulation des 14 α -méthylstéroïdes dans les champignons et peut être à l'origine des effets fongistatiques/fongicides du médicament.

Lors des études cliniques menées sur le voriconazole, des données ont été recueillies chez un total de 38 patients infectés par des espèces du genre *Scedosporium* et de 21 patients infectés par des espèces du genre *Fusarium*. Ces données cliniques fragmentaires donnent à penser que le voriconazole pourrait être efficace contre les infections imputables à ces agents pathogènes rares chez les patients qui ne tolèrent pas les autres traitements ou qui y sont réfractaires (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Absorption

Le voriconazole est rapidement et presque entièrement absorbé après son administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes dans un intervalle de 1 à 2 heures.

Distribution

Le volume de distribution du voriconazole à l'état d'équilibre est évalué à 4,6 L/kg, ce qui semble indiquer une distribution importante dans les tissus. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est estimé à 58 %.

Biotransformation

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

Les paramètres pharmacocinétiques du voriconazole présentent une grande variabilité interindividuelle. L'exposition augmente de manière plus que proportionnelle à la dose. Selon les estimations, l'exposition (ASC) moyenne est 2,5 fois plus élevée lorsque la dose administrée par voie orale à des sujets en bonne santé, toutes les 12 heures, est portée de 200 à 300 mg, et est 2,3 fois plus élevée lorsque la dose administrée par voie intraveineuse, toutes les 12 heures, passe de 3 à 4 mg/kg (tableau 8).

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques du voriconazole chez une population de volontaires

	200 mg, voie orale, toutes les 12 h	300 mg, voie orale, toutes les 12 h	3 mg/kg, voie i.v., toutes les 12 h	4 mg/kg, voie i.v., toutes les 12 h
ASC _T * (µg•h/mL)	19,86	50,32	21,81	50,40
(CV%)	(94%)	(74%)	(100%)	(83%)

* Les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (ASC_T) sont estimées à partir de l'analyse de données pharmacocinétiques recueillies chez 236 volontaires.

CV = coefficient de variation

Le principal métabolite du voriconazole est le dérivé N-oxyde, qui constitue 72 % des métabolites radiomarqués circulant dans le plasma.

Excrétion

Le voriconazole est métabolisé et éliminé principalement par le foie; moins de 2 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Sa demi-vie terminale ($t_{1/2}$) est fonction de la dose et s'établit à environ 6 heures lorsqu'il est administré à raison de 3 mg/kg (par voie intraveineuse) ou de 200 mg (par voie orale). La pharmacocinétique du voriconazole n'étant pas linéaire, sa demi-vie terminale ne permet pas d'en prévoir l'accumulation ni l'élimination.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés Mylan-Voriconazole doivent être gardés à une température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Disponibilité

Les comprimés Mylan-Voriconazole à 50 mg et à 200 mg sont offerts en flacons de PEHD de 30 comprimés.

Composition

Les comprimés Mylan-Voriconazole à 50 mg sont présentés sous forme de comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme ovale, portant la gravure « V26 » sur une face et rien sur l'autre face.

Les comprimés Mylan-Voriconazole à 200 mg sont présentés sous forme de comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme ovale, portant la gravure « M164 » sur une face et rien sur l'autre face.

Le comprimés Mylan-Voriconazole renferment 50 mg ou 200 mg de voriconazole. Les ingrédients inactifs incluent : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone, amidon pré-gélatinisé, et un enrobage contenant : hypromellose, lactose monohydraté, dioxyde de titane et triacétine.

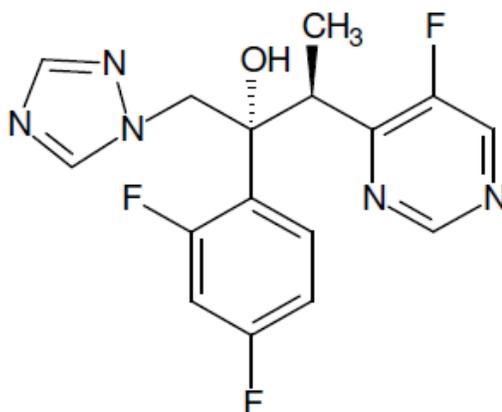
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Voriconazole
Dénomination chimique : (2*R*,3*S*)-2-(2,4-difluorophényl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₆H₁₄F₃N₅O

Masse moléculaire : 349,31 g/mol

p*k*_a : Déterminée expérimentalement et jugées entre 12,00 et 4,98

Description : La substance pharmaceutique de voriconazole est une poudre cristalline blanche.

Solubilité : 0,41 mg/mL pH 1,2 (0,1N HCl)

Intervalle de fusion : 127 – 130 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, a été menée en double insu auprès de 28 adultes sains et à jeun de sexe masculin dans le but d'établir la bioéquivalence des comprimés Mylan-Voriconazole (voriconazole) (1 x 200 mg) de Mylan Pharmaceuticals ULC par rapport aux comprimés VFEND® (voriconazole) (1 x 200 mg) de Pfizer Canada Inc.

Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant.

Voriconazole (1 x 200 mg) à partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	11713,31 15792,89 (72,4)	11148,75 15044,51 (73,2)	105,1	98,06-112,57
ASC _{0-∞} (ng•h/mL)	12503,52 17178,49 (77,9)	11853,44 15860,02 (73,3)	105,5	98,95-112,45
C _{max} (ng/mL)	1693,50 1819,68 (32,2)	1647,46 1773,81 (33,8)	102,8	90,95-116,18
T _{max} [§] (h)	1,50 (0,75 – 3,00)	1,64 (0,50 – 4,00)		
T _{1/2} ^ε (h)	10,29 (64,2)	10,12 (48,2)		

* Comprimés Mylan-Voriconazole à 200 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

† Comprimés PrVFEND® à 200 mg (Pfizer Canada Inc.) achetés au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

ε Exprimée en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Aspergillose invasive

L'efficacité du voriconazole par rapport à celle de l'amphotéricine B comme traitement principal de l'aspergillose invasive aiguë a été démontrée chez 277 patients traités pendant 12 semaines lors de l'étude 307/602. La majorité des sujets étaient atteints d'hémopathies malignes sous-jacentes ayant parfois nécessité une greffe de moelle osseuse, alors que d'autres avaient subi une transplantation d'organes, présentaient des tumeurs solides ou étaient atteints du sida. Chez la plupart des patients, le traitement visait une aspergillose pulmonaire confirmée ou probable. Parmi les autres formes d'aspergillose traitées, mentionnons des infections disséminées, des infections du système nerveux central et des sinusites. Le diagnostic d'aspergillose invasive confirmée ou probable a été posé selon des critères modifiés, d'après ceux du *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* et de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (NIAID MSG/OERTC).

Le voriconazole a été administré par voie intraveineuse à une dose d'attaque de 6 mg/kg, toutes les 12 h, pendant les 24 premières heures, puis à une dose d'entretien de 4 mg/kg, toutes les 12

h, pendant au moins 7 jours. La préparation pour perfusion pouvait ensuite être remplacée par les comprimés administrés à raison de 200 mg, par voie orale, 2 fois par jour. La durée médiane du traitement par voie intraveineuse a été de 10 jours (min.-max. : 2-85 jours). Après le passage de la voie intraveineuse à la voie orale, la durée médiane du traitement par le voriconazole a été de 76 jours (min.-max. : 2-232).

Les patients du groupe de référence ont reçu un traitement par l'amphotéricine B classique, administrée sous forme de perfusion lente à une dose quotidienne de 1,0 à 1,5 mg/kg. La durée médiane du traitement par l'amphotéricine B administrée par perfusion a été de 12 jours (min.-max. : 1-85). Ce traitement a ensuite été remplacé par d'autres antifongiques homologués, dont l'itraconazole et des préparations lipidiques d'amphotéricine B. Même si le traitement initial par l'amphotéricine B classique devait se poursuivre pendant au moins 2 semaines, la durée réelle du traitement était laissée à la discrétion de l'investigateur. Les patients qui, en raison de sa toxicité ou de son manque d'efficacité, ont abandonné le traitement auquel ils avaient initialement été affectés par répartition aléatoire, ont pu continuer de participer à l'étude et recevoir un autre antifongique homologué.

Après 12 semaines, une réponse globale satisfaisante (résolution totale ou partielle de tous les symptômes, signes et anomalies radiographiques/bronchoscopiques attribuables à l'infection présents au début de l'étude) a été observée chez 53 % des patients traités par le voriconazole comparativement à 32 % de ceux qui ont été traités par l'amphotéricine B (tableau 9). Le voriconazole s'est révélé supérieur à l'amphotéricine B en ce qui a trait au taux de survie des patients après 84 jours, qui s'est établi à 71 % dans le groupe voriconazole comparativement à 58 % dans le groupe amphotéricine B (tableau 9). Le tableau 9 présente également la réponse au traitement (réussite) selon les espèces en cause et la confirmation par des épreuves mycologiques.

Tableau 9 : Efficacité et réponse globales, par espèce, comme traitement principal de l'aspergillose invasive aiguë - Étude 307/602

	Voriconazole	Ampho B ^c	Différence stratifiée (IC à 95 %) ^d
	n/N (%)	n/N (%)	
Efficacité comme traitement principal			
Réponse globale satisfaisante ^a	76/144 (53)	42/133 (32)	21,8% (10,5%, 33,0 %) p < 0.0001
Survie au 84 ^e jour ^b	102/144 (71)	77/133 (58)	13,1% (2,1%, 24,2 %)
Réussite selon l'espèce			
	Réussite n/N (%)		
Réussite globale	76/144 (53)	42/133 (32)	
Confirmation par des épreuves mycologiques ^e	37/84 (44)	16/67 (24)	
Genre <i>Aspergillus</i>^f			
<i>A. fumigatus</i>	28/63 (44)	12/47 (26)	
<i>A. flavus</i>	3/6	4/9	
<i>A. terreus</i>	2/3	0/3	
<i>A. niger</i>	1/4	0/9	
<i>A. nidulans</i>	1/1	0/0	

^a Évaluée par un comité indépendant d'examen des données

^b Proportion de sujets en vie

^c Amphotéricine B suivie d'un autre antifongique homologué

^d Différence et intervalle de confiance à 95 % correspondant stratifiés par protocole

^e Les spécimens ayant fait l'objet d'une épreuve mycologique n'ont pas tous été différenciés.

^f Plus de 1 espèce isolée chez certains patients au début de l'étude

Les résultats de cet essai comparatif (étude 307/602) confirment ceux d'un essai antérieur non comparatif ayant évalué le traitement de premier recours et de rattrapage de patients atteints d'aspergillose invasive aiguë (étude 304).

Candidémie

Le voriconazole a été comparé à l'administration d'amphotéricine B suivie de fluconazole dans le cadre de l'étude 608, essai comparatif sans insu réalisé auprès de patients non neutropéniques atteints de candidémie associée à des signes cliniques d'infection. Les patients ont reçu, dans un rapport de 2:1, soit du voriconazole (n = 283), soit l'association amphotéricine B et fluconazole (n = 139). Le traitement, attribué au hasard, a été administré pendant une période médiane de 15 jours. Les espèces le plus souvent incriminées étaient, par ordre décroissant, *C. albicans* (46 %), *C. tropicalis* (19 %), *C. parapsilosis* (17 %), *C. glabrata* (15 %) et *C. krusei* (1 %).

Un comité indépendant d'examen des données ne connaissant pas la répartition des traitements a passé en revue les données cliniques et mycologiques issues de cette étude, puis évalué la réponse de chaque patient. Les critères d'une réussite thérapeutique étaient les suivants : résolution ou atténuation de l'ensemble des signes et des symptômes d'infection, résultats

négatifs des cultures sanguines recherchant la présence de *Candida*, absence de *Candida* dans les tissus profonds du foyer infectieux ou résolution de l'ensemble des signes localisés d'infection et prise d'aucun autre antifongique à action générale mis à part le médicament à l'étude. D'après l'analyse principale, laquelle englobait les patients chez qui, d'après le comité, le traitement avait réussi au moment fixé pour l'évaluation (12 semaines après la fin du traitement), le voriconazole s'est révélé comparable au schéma associant l'amphotéricine B et le fluconazole (taux de réponse de 40,72 % et de 40,70 %, respectivement) dans le traitement de la candidémie. Dans le cadre d'une analyse secondaire englobant l'ensemble des réussites observées, sans égard au moment de l'évaluation par le comité (fin du traitement ou 2, 6 ou 12 semaines après celle-ci), les taux de réponse ont été de 65,48 % pour le voriconazole et de 71,33 % pour le schéma d'association.

Au cours des études 608 et 309/604 (étude non comparative réalisée auprès de porteurs d'infections fongiques invasives s'étant montrés réfractaires aux autres antifongiques administrés ou ne les ayant pas tolérés), le voriconazole a été évalué chez 35 patients atteints de candidose invasive. Les taux de réponse favorable ont été les suivants : infection intra-abdominale – 4 patients sur 7; infections du rein ou de la paroi vésicale – 5 patients sur 6; abcès profond ou infection d'une plaie – 3 patients sur 3; pneumonie/infection de l'espace pleural – 2 patients sur 2; lésions cutanées – 2 patients sur 4; infection mixte (intra-abdominale/pulmonaire) – 1 patient sur 1; phlébite suppurée – 1 patient sur 2; infection hépatosplénique – 1 patient sur 3; ostéomyélite – 1 patient sur 5; infection hépatique – 0 patient sur 1; et infection des ganglions lymphatiques cervicaux – 0 patient sur 1.

Autres champignons pouvant causer des infections graves

Genres *Scedosporium* et *Fusarium*

Lors des études cliniques menées sur le voriconazole, des données ont notamment été recueillies chez un total de 38 patients infectés par des espèces du genre *Scedosporium* et de 21 patients infectés par des espèces du genre *Fusarium*. Ces données cliniques fragmentaires donnent à penser que le voriconazole pourrait être efficace contre les infections imputables à ces agents pathogènes rares chez les patients qui ne tolèrent pas les autres traitements ou qui y sont réfractaires.

Emploi chez les enfants

Cinq enfants âgés de 12 à 15 ans ont participé aux essais thérapeutiques, alors que 56 autres ont reçu le voriconazole dans le cadre de programmes d'accès spécial. Au total, 61 patients âgés de 9 mois à 15 ans, atteints d'infections fongiques invasives confirmées ou probables, ont été traités par le voriconazole. La plupart d'entre eux (57/61) n'avaient pas répondu à des traitements antifongiques antérieurs. Les maladies sous-jacentes présentes chez ces patients étaient notamment une hémopathie maligne et une anémie aplasique (27 patients) de même qu'une granulomatose chronique (14 patients). L'infection fongique le plus souvent traitée a été l'aspergillose (43/61; 70 %).

Tableau 10 : Issue clinique, selon l'âge, chez des enfants atteints d'aspergillose

Âge	N ^{bre} de patients guéris/traités
< 2 ans	3/6
De 2 à < 12 ans	11/23
De 12 à 15 ans	3/14

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Caractéristiques pharmacocinétiques générales

Les paramètres pharmacocinétiques du voriconazole ont été établis chez des sujets en bonne santé, des populations particulières et des patients. Pendant l'administration par voie orale de doses de 200 ou de 300 mg, 2 fois par jour, pendant 14 jours, à des patients exposés à un risque d'aspergillose (principalement des patients atteints de néoplasmes malins des tissus lymphatiques ou hématopoïétiques), les caractéristiques pharmacocinétiques, c'est-à-dire une absorption rapide et constante, une accumulation et une pharmacocinétique non linéaire, ont été semblables à celles qui ont été observées chez des sujets en bonne santé.

Le voriconazole a une pharmacocinétique non linéaire en raison de la saturation de son métabolisme. L'exposition augmente de manière plus que proportionnelle à la dose. Selon les estimations, l'exposition moyenne (ASC_{τ}) est 2,5 fois plus élevée lorsque la dose administrée par voie orale, 2 fois par jour, est portée de 200 à 300 mg, et est 2,3 fois plus élevée lorsque la dose administrée par voie intraveineuse, 2 fois par jour, passe de 3 à 4 mg/kg.

La dose d'entretien de 200 mg (ou 100 mg chez les patients de moins de 40 kg) administrée par voie orale produit une exposition au voriconazole comparable à celle observée après l'administration de 3 mg/kg par voie intraveineuse. La dose d'entretien de 300 mg (ou 150 mg chez les patients de moins de 40 kg) administrée par voie orale produit une exposition comparable à celle observée après l'administration de 4 mg/kg par voie intraveineuse (*voir le tableau 11*).

Tableau 11: Paramètres pharmacocinétiques du voriconazole chez des adultes soumis à différents schémas posologiques

Moyenne géométrique (CV en %) ^a	6 mg/kg par voie i.v. (dose d'attaque)	3 mg/kg par voie i.v., aux 12 h	4 mg/kg par voie i.v., aux 12 h	400 mg par voie orale (dose d'attaque)	200 mg par voie orale, aux 12 h	300 mg par voie orale, aux 12 h
n	35	23	40	17	48	16
ASC_{12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	13,9 (32)	13,7 (53)	33,9 (54)	9,31 (38)	12,4 (78)	34,0 (53)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	3,13 (20)	3,03 (25)	4,77 (36)	2,30 (19)	2,31 (48)	4,74 (35)
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	--	0,46 (97)	1,73 (74)	--	0,46 (120)	1,63 (79)

^a Les paramètres ont été estimés en fonction d'une analyse non compartimentale de 5 études de pharmacocinétique. ASC_{12} : aire sous la courbe mesurée durant l'intervalle posologique de 12 heures; C_{max} : concentration plasmatique maximale; C_{min} : concentration plasmatique minimale.

Si le traitement est amorcé selon les schémas posologiques recommandés par voie orale ou intraveineuse, des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre sont atteintes dans les 24 heures suivantes (p. ex., 6 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 12 heures le premier jour, puis 3 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 12 heures; ou 400 mg par voie orale toutes les 12 heures le premier jour, puis 200 mg par voie orale toutes les 12 heures). En l'absence de dose d'attaque, le voriconazole s'accumule selon les doses administrées, 2 fois par jour, et les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes le 6^e jour chez la plupart des sujets.

Absorption

Le voriconazole est absorbé rapidement et presque entièrement après son administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes dans un intervalle de 1 à 2 heures. La biodisponibilité du voriconazole pris par voie orale est évaluée à 96 %.

Lorsque des doses multiples de comprimés de voriconazole sont prises avec des repas riches en matières grasses, la C_{max} et l'ASC τ sont réduites de 34 % et de 24 %, respectivement.

L'absorption du voriconazole n'est pas modifiée par les variations du pH gastrique.

Distribution

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

On a mesuré les concentrations de voriconazole dans le liquide céphalorachidien de quelques patients. La plage des concentrations dans le liquide céphalorachidien a été semblable à celle des concentrations plasmatiques de voriconazole observées chez l'ensemble des patients.

Biotransformation

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

Les paramètres pharmacocinétiques du voriconazole présentent une grande variabilité interindividuelle.

Des études *in vivo* ont montré que la CYP2C19 joue un rôle important dans la biotransformation du voriconazole. Cette enzyme est caractérisée par son polymorphisme génétique. Par exemple, la prévalence de métaboliseurs lents est d'environ 15 à 20 % dans les populations asiatiques. Chez les personnes de race blanche ou noire, elle est de 3 à 5 %. Des études menées auprès de sujets blancs et japonais en bonne santé ont montré que l'exposition au voriconazole (ASC τ) est en moyenne 4 fois plus élevée chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides homozygotes de même origine ethnique. Chez les métaboliseurs rapides hétérozygotes, l'exposition au voriconazole est en moyenne 2 fois plus élevée que chez les métaboliseurs rapides homozygotes de même origine ethnique.

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

Excrétion

Le voriconazole est métabolisé et éliminé principalement par le foie; moins de 2 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Après l'administration d'une dose radiomarquée de voriconazole, environ 80 % de la radioactivité est retrouvée dans l'urine après l'injection de doses multiples par voie intraveineuse et 83 %, dans l'urine après la prise de plusieurs doses par voie orale. La quantité totale de radioactivité est en grande partie (> 94 %) excrétée dans les 96 heures suivant l'administration de la dose radiomarquée, tant par voie orale qu'intraveineuse.

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) du voriconazole est fonction de la dose et s'établit à environ 6 heures lorsqu'il est administré à raison de 3 mg/kg (par voie intraveineuse) ou de 200 mg (par voie orale). La pharmacocinétique du voriconazole n'étant pas linéaire, sa demi-vie terminale ne permet pas d'en prévoir l'accumulation ni l'élimination.

Liens entre les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'analyse des données pharmacocinétiques médianes provenant de 10 essais thérapeutiques révèle que les concentrations plasmatiques moyennes et maximales observées chez chacun des sujets de toutes les études ont été de 2425 ng/mL (intervalle interquartile allant de 1193 à 4380 ng/mL) et de 3742 ng/mL (intervalle interquartile allant de 2027 à 6302 ng/mL), respectivement. L'analyse n'a fait ressortir aucune corrélation entre la concentration plasmatique moyenne, maximale ou minimale de voriconazole et l'efficacité lors des études thérapeutiques.

Les analyses des liens entre les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques issues des essais cliniques ont mis en évidence une corrélation positive entre les concentrations plasmatiques de voriconazole et deux des effets indésirables observés, soit des résultats anormaux des évaluations de la fonction hépatique et des troubles visuels (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Prolongation de l'intervalle QT

L'effet d'une dose unique de voriconazole (800, 1200 ou 1600 mg) et d'un agent de comparaison (800 mg de kétoconazole par voie orale) a été évalué chez des sujets sains (hommes et femmes âgés de 18 à 65 ans) au cours d'un essai comparatif avec placebo, mené à simple insu après répartition aléatoire, avec permutation quintuple. À la dose de 1600 mg, le voriconazole a entraîné une prolongation de l'intervalle QTcF (intervalle corrigé selon la formule de Fridericia) sur l'électrocardiogramme (ECG), l'augmentation maximale moyenne étant de 8,23 ms (intervalle de confiance [IC] à 90 % : de 6,01 à 10,45 ms). La portée clinique d'une telle variation est inconnue. Aucun cas d'intervalle QTcF dépassant le seuil, potentiellement important sur le plan clinique, de 500 ms n'a été noté. Des prolongations allant de 30 à 60 ms ont été enregistrées chez 6 des 75 sujets (8 %), 6 des 77 sujets (7,8 %) et 14 des 74 sujets (19 %) ayant reçu les doses de 800, 1200 ou 1600 mg de voriconazole, respectivement. On a observé une prolongation équivalente de l'intervalle QTcF (entre 30 et 60 ms) chez 12 des 75 sujets (16 %) ayant reçu du kétoconazole (800 mg) et 1 des 76 sujets (1 %) ayant reçu le placebo. Aucun sujet n'a présenté de prolongation de l'intervalle QTcF supérieure à 60 ms. Cette étude n'a fait ressortir aucun lien manifeste entre la concentration plasmatique de voriconazole et l'intervalle QTcF. L'effet de doses multiples sur l'intervalle QTcF est inconnu.

Données pharmacocinétiques chez des populations particulières

Sexe

Dans le cadre du programme de recherche clinique, aucun réglage posologique n'a été effectué en fonction du sexe des sujets. La marge d'innocuité et les concentrations plasmatiques observées chez les sujets masculins et féminins ont été similaires (*voir les résultats ci-dessous*).

Lors d'une étude portant sur des doses multiples administrées par voie orale sous forme de comprimés, la C_{max} et l'ASC τ chez des jeunes femmes en bonne santé ont été plus élevées de 83 % et de 113 %, respectivement, que chez des jeunes hommes en bonne santé (âgés de 18 à 45 ans). Au cours de la même étude, aucune différence significative n'a été observée entre des hommes âgés en bonne santé et des femmes âgées en bonne santé (65 ans et plus) en ce qui a

trait à la C_{max} et à l'ASC τ . Lors d'une étude portant sur des doses multiples de la suspension orale, l'ASC moyenne chez des jeunes femmes en bonne santé a été plus élevée que chez des jeunes hommes en bonne santé, alors que la C_{max} moyenne était comparable pour les deux sexes. Les concentrations minimales de voriconazole à l'état d'équilibre (C_{min}) notées chez les femmes étaient plus élevées que celles relevées chez les hommes ayant reçu les comprimés et la suspension orale.

Personnes âgées

Lors des études thérapeutiques, aucun réglage posologique n'a été effectué en fonction de l'âge. Une corrélation entre les concentrations plasmatiques et l'âge a été observée (*voir les résultats ci-dessous*). Toutefois, les marges d'innocuité du voriconazole chez des sujets jeunes et âgés ont été similaires. Aucun réglage posologique ne semble donc nécessaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

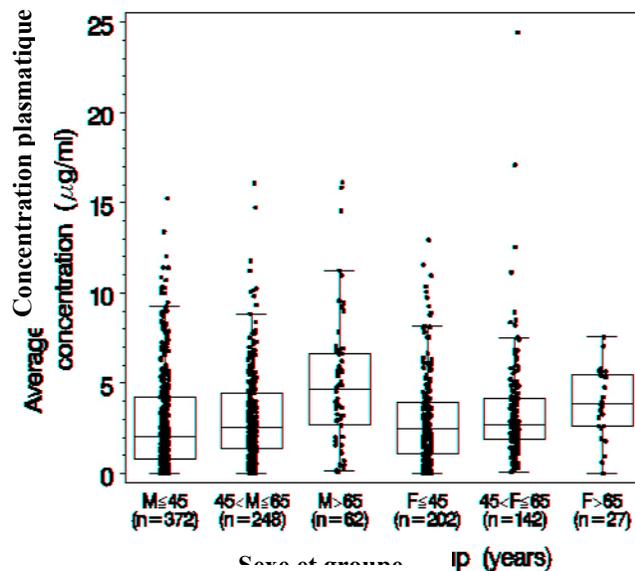
Lors d'une étude portant sur des doses multiples administrées par voie orale, la C_{max} et l'ASC τ chez des hommes âgés (65 ans et plus) en bonne santé ont été plus élevées de 61 % et de 86 %, respectivement, que chez des hommes jeunes (âgés de 18 à 45 ans). Aucune différence significative n'a été notée entre la C_{max} et l'ASC τ mesurées chez des femmes âgées (65 ans et plus) et chez des femmes jeunes (âgées de 18 à 45 ans), toutes en bonne santé.

Tableau 12 : Résultats pharmacocinétiques issus d'études de phase I menées chez des groupes de sujets masculins et féminins jeunes et âgés

Voriconazole	Paramètre*	Jeunes hommes	Hommes âgés	Jeunes femmes	Femmes âgées
Dose unique, par voie i.v.	ASC _t (ng.h/mL)	16 518	34 152	21 723	21 871
	C_{max} (ng/mL)	5139	6196	4514	5455
Doses multiples, par voie orale	ASC τ (ng.h/mL)	13 590	25 242	28 879	21 893
	C_{max} (ng/mL)	2161	3469	3962	3274
	T_{max} (h)	1,58	1,38	2,00	1,41
SBECD	ASC(μ g.h/mL)	942	1364	829	1324
	C_{max} (μ g/mL)	496	567	452	573

*ASC, ASC_t, ASC τ et C_{max} : moyennes géométriques; T_{max} : moyennes arithmétiques.

Figure 1 : Concentrations plasmatiques individuelles de voriconazole selon le sexe et le groupe d'âge* - Études thérapeutiques de phase II/III



L'étude de phase I semble montrer un effet significatif de l'âge et du sexe sur l'exposition au voriconazole, les concentrations étant plus élevées chez les personnes âgées que chez les jeunes, et plus élevées chez les femmes que chez les hommes; toutefois, selon la base de données des études de phase II/III, il n'existe que des différences négligeables entre les hommes et les femmes par rapport aux paramètres pharmacocinétiques observés lors de l'étude de phase I, et l'effet de l'âge est moins important.

Enfants

Des données pharmacocinétiques préliminaires ont été recueillies chez 8 enfants immunodéprimés (âgés de 2 à 11 ans) lors d'une étude sur une dose unique administrée par voie intraveineuse, de même que chez 18 patients (14 enfants âgés de 2 à 11 ans et 4 adolescents de 12 à 15 ans) ayant reçu du voriconazole dans le cadre du programme d'accès spécial. Les concentrations plasmatiques déterminées chez ces patients ont été semblables à celles qui ont été observées chez des adultes après l'administration, par voie intraveineuse, de doses similaires de voriconazole, corrigées en fonction du poids (doses de 3 ou de 4 mg/kg).

Insuffisance rénale

L'administration de voriconazole par voie intraveineuse doit être évitée chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal modéré ou grave (clairance de la créatinine < 50 mL/min), à moins que les avantages escomptés par rapport aux risques ne justifient l'emploi du voriconazole par perfusion (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal modéré (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min), il se produit une accumulation du véhicule utilisé dans la préparation pour perfusion, le SBECD. L'exposition générale moyenne (ASC) au SBECD a quadruplé, et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de ce produit ont augmenté de presque 50 % dans le groupe présentant un dysfonctionnement rénal modéré par rapport à celles qui ont été observées dans le groupe témoin n'ayant aucune atteinte rénale.

Une étude de pharmacocinétique menée chez 6 insuffisants rénaux sous hémodialyse a montré que pendant celle-ci, le voriconazole est éliminé à raison de 121 mL/min et le véhicule utilisé dans la préparation pour perfusion (SBECD), à raison de 55 mL/min. La quantité moyenne de voriconazole éliminée pendant une séance d'hémodialyse de 4 heures (8 %; min. : 1 %, max. : 16 %) n'est pas suffisante pour justifier un réglage posologique.

Lors d'une étude évaluant une dose unique (200 mg) administrée par voie orale à 24 sujets ayant une fonction rénale normale ou présentant une atteinte rénale d'intensité légère à grave, l'ASC (exposition générale) et les C_{max} de voriconazole n'ont pas été modifiées de manière significative par le dysfonctionnement rénal. Par conséquent, aucun réglage posologique ne semble nécessaire lorsque le voriconazole est administré par voie orale à des patients présentant un dysfonctionnement rénal d'intensité légère à grave.

En raison du faible nombre de sujets étudiés, une surveillance clinique étroite est conseillée.

Lors d'une étude portant sur des doses multiples de voriconazole administrées par voie intraveineuse (2 doses d'attaque de 6 mg/kg, puis des doses de 3 mg/kg pendant 5,5 jours, toutes par voie intraveineuse) à 7 patients atteints de dysfonctionnement rénal modéré (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min), l'exposition générale (ASC) et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) n'ont pas présenté de différences significatives par rapport à celles qui ont été observées chez 6 volontaires dont la fonction rénale était normale.

Insuffisance hépatique

Le voriconazole ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique grave. Un dysfonctionnement hépatique risque d'entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de voriconazole chez les patients atteints de cirrhose hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). Il est recommandé d'amorcer le traitement selon le schéma posologique habituel, mais de réduire de moitié la dose d'entretien chez les patients atteints de cirrhose hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) traités par le voriconazole (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

En raison du faible nombre de sujets étudiés, une surveillance clinique étroite est de mise.

Après l'administration d'une dose unique (200 mg) de voriconazole par voie orale, l'ASC a été 233 % plus élevée chez les sujets atteints de cirrhose hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) que chez ceux dont la fonction hépatique était normale. L'altération de la fonction hépatique n'a pas eu d'effet sur le taux de liaison du voriconazole aux protéines.

Lors d'une étude portant sur des doses multiples administrées par voie orale, l'ASC a été similaire chez les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique modéré (classe B de Child-Pugh) ayant reçu une dose d'entretien réduite de 100 mg, 2 fois par jour, et chez les sujets ayant une fonction hépatique normale recevant une dose de 200 mg, 2 fois par jour. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques dans le cas des patients atteints de cirrhose hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Les résultats de l'étude sont décrits brièvement dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13: Résumé des paramètres pharmacocinétiques chez des sujets normaux et cirrhotiques

Paramètre	Moyennes		Rapport ou différence entre les moyennes ^c	Intervalle de confiance (IC) à 95 %
	Sujets cirrhotiques - 100 mg, 2 f.p.j.	Sujets normaux - 200 mg, 2 f.p.j.		
Voriconazole				
C _{max} (ng/mL) ^a	3413,2	4273,4	79,9 %	(44,8 %, 142,4 %)
ASC _t (ng.h/mL) ^a	28 120,1	28 946,4	97,1 %	(53,6 %, 176,1 %)
CL/F (L/h) ^a	3,55	6,93	51,3 %	(28,3 %, 92,8 %)
T _{max} (h) ^b	1,42	1,17	0,25	(-0,47, 0,97)
N-oxyde de voriconazole				
C _{max} (ng/mL) ^a	1820,2	3910,6	46,5 %	(32,8 %, 66,0 %)
ASC _t (ng.h/mL) ^a	18 307,5	39 203,6	46,7 %	(39,3 %, 55,4 %)
T _{max} (h) ^b	4,25	2,67	1,58	(-4,00, 7,17)

^a Moyennes géométriques; ^b Moyenne arithmétique; ^c Rapports (%) des moyennes obtenues chez les sujets cirrhotiques et les sujets normaux relativement à l'ASC_t, à la C_{max} et à la CL/F; différences (h) entre les moyennes obtenues chez les sujets cirrhotiques et les sujets normaux relativement au T_{max}

Pharmacologie animale

Les propriétés pharmacologiques du voriconazole ont été étudiées au moyen de diverses épreuves visant à évaluer ses effets, le cas échéant, sur des systèmes organiques importants, en particulier les systèmes nerveux central et périphérique, le système cardiovasculaire, la fonction rénale ainsi que les appareils digestif et respiratoire.

Lors d'une étude de symptomatologie chez le rat, le voriconazole s'est révélé létal après l'administration, par voie orale, d'une dose de 300 mg/kg. Une dose plus faible (100 mg/kg) a causé une légère élévation de la température corporelle de même qu'une diminution de la quantité de nourriture ingérée et du gain pondéral, alors qu'une dose de 30 mg/kg n'a provoqué aucun effet indésirable. Le voriconazole est donc bien toléré par le rat après l'administration par voie orale de doses uniques pouvant aller jusqu'à 100 mg/kg, comme l'ont démontré les résultats des études sur la toxicité aiguë.

Le voriconazole n'a pas altéré la coordination motrice lorsqu'il a été administré à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg, par voie orale, chez la souris. Chez le chat anesthésié, le voriconazole, administré par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 3 mg/kg, n'a eu aucun effet sympathomimétique, gangliostimulant ni gangliobloquant. Chez le chat, le voriconazole n'a entraîné aucun blocage des récepteurs α - ou β -adrénergiques, cholinergiques, histaminergiques ou sérotoninergiques. Chez le rat, les fonctions digestives n'ont pas été altérées par des doses de voriconazole administrées par voie intraveineuse allant jusqu'à 10 mg/kg, et les fonctions respiratoires n'ont pas été altérées par des doses administrées par voie intraveineuse allant jusqu'à 3 mg/kg.

Chez des rates préalablement traitées par une solution saline, le voriconazole, à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg, par voie orale, n'a eu aucun effet sur la fonction rénale; cependant, une légère réduction de l'excrétion d'électrolytes et une augmentation du volume des urines ont été observées après l'administration de doses de 30 mg/kg par voie intraveineuse, mais n'ont été associées à aucune autre modification de la fonction rénale. Des concentrations de voriconazole allant jusqu'à 10 µM n'ont pas entraîné d'activité antihistaminique ni d'affinité pour divers récepteurs physiologiques et sites de liaison; elles n'ont pas altéré les contractions utérines provoquées par l'oxytocine ni inhibé 2 enzymes clés, en l'occurrence l'acétylcholinestérase et l'ATPase activée par le Na/K, *in vitro*.

Cela dit, des concentrations de voriconazole supérieures à 10 µM ont légèrement inhibé les contractions spontanées de l'iléon isolé chez le lapin, de même que l'acétylcholine, l'histamine, les récepteurs 5-HT et les contractions de l'iléon isolé provoquées par le chlorure de baryum chez le cobaye. Chez la souris, des doses de voriconazole de 3 et 10 mg/kg, par voie orale, et de 3 et 30 mg/kg, par voie intraveineuse, ont causé une potentialisation du temps de sommeil engendré par les barbituriques, mais pas de celui qui est engendré par l'alcool, ce qui concorde avec la capacité connue du médicament d'interagir avec le cytochrome P450, groupe d'enzymes jouant un rôle clé dans la biotransformation des barbituriques. De plus, le voriconazole n'a pas eu d'action sédatrice, comme en témoigne l'absence d'effet sur l'interaction avec l'alcool.

L'administration de voriconazole (12 mg/kg durant 14 jours) à des chiens reliés en tout temps à des instruments enregistrant les paramètres cardiovasculaires a entraîné l'obtention d'une concentration plasmatique supratherapeutique de la molécule libre (entre 14,6 et 28,4 µg/mL). Le voriconazole n'a exercé aucun effet sur la contractilité cardiaque.

Activité cardiovasculaire du voriconazole

Dans le cadre du développement préclinique du voriconazole, 3 études de pharmacologie générale portant sur un intervalle de doses administrées par voie intraveineuse ont été menées chez des chiens anesthésiés. Des accès d'arythmie ont été observés chez 1 seul chien anesthésié, à des concentrations plasmatiques très élevées de voriconazole libre (42 µg/mL; à peu près 7 fois la plus forte concentration clinique d'environ 5 µg/mL) pendant l'une des études sur des doses croissantes. Aucun facteur prédisposant n'a été décelé chez cet animal. Aucun cas d'arythmie n'est survenu au cours des 2 autres études.

À la lumière de toutes les données précliniques existantes, il est possible de conclure que les doses de voriconazole administrées par voie intraveineuse qui sont tolérées chez les chiens conscients, la dose maximale tolérée étant de 6 mg/kg, n'ont eu aucun effet sur l'ECG des chiens, qu'ils aient été anesthésiés ou non. Des doses plus élevées administrées par voie intraveineuse, correspondant à des concentrations de voriconazole libre pouvant atteindre 4,7 µg/mL (13,3 µM) chez des chiens anesthésiés, ont entraîné des changements mineurs et variables de l'intervalle QTc sur l'ECG, lesquels n'ont pas été observés lors des études de toxicologie. Les concentrations plasmatiques ont augmenté en fonction de la dose, comme on pouvait s'y attendre. De plus, le voriconazole n'a exercé aucun effet lors des épreuves *in vitro* utilisées pour estimer les effets d'un médicament sur la repolarisation cardiaque.

Effets sur l'électrorétinogramme chez le chien anesthésié

Dans le but de comprendre le mécanisme à l'origine des troubles visuels observés chez des patients traités par le voriconazole, on a évalué l'effet de son administration par voie intraveineuse sur l'électrorétinogramme (ERG) de chiens anesthésiés. Le voriconazole a modifié l'amplitude de l'onde alpha à une concentration plasmatique de médicament libre à l'état

d'équilibre de 2,2 µg/mL (la plus faible dose étudiée) et l'amplitude de l'onde bêta lorsque cette concentration était de 4,6 µg/mL. Ces résultats confirment que le site d'action du voriconazole est la rétine.

Des examens ophtalmologiques n'ont révélé aucune anomalie chez des rats, des souris ou des chiens traités par le voriconazole lors d'études de toxicologie d'une durée maximale de 24 mois, de 24 mois et de 12 mois, respectivement. Lors de ces études, pendant lesquelles toutes les structures principales ont fait l'objet d'examens histopathologiques, aucun signe histopathologique d'effets toxiques sur les processus intervenant dans la vision n'a été observé. Les concentrations plasmatiques maximales de voriconazole libre atteintes chez les chiens suivis lors des études de toxicologie (de 5 à 7 µg/mL) ont été supérieures à la plage d'exposition prévue chez l'être humain (de 0,6 à 2,4 µg/mL).

Par conséquent, les mêmes effets sur l'ERG ont été observés chez l'être humain et chez le chien, à des concentrations plasmatiques similaires de voriconazole. Malgré l'exposition à des concentrations plasmatiques ayant causé une modification de l'ERG chez le chien, les données cliniques, ophtalmoscopiques, morphologiques et morphométriques indiquent que le traitement prolongé par le voriconazole chez le rat et le chien n'a provoqué aucune altération anatomique ni fonctionnelle décelable de la rétine.

L'absorption du voriconazole administré par voie orale est élevée (>75 %) chez toutes les espèces. L'élimination du médicament étant non linéaire chez toutes les espèces (y compris l'être humain), les données sur la clairance plasmatique et le volume de distribution n'ont qu'une utilité limitée. Cependant, le volume de distribution apparent, qui est supérieur au volume total d'eau corporelle, indique que le voriconazole a une certaine affinité pour les tissus, fait compatible avec sa nature modérément lipophile. De plus, des concentrations significatives de voriconazole sont atteintes dans le liquide céphalorachidien et le système nerveux central des cobayes. La clairance du voriconazole est surtout assurée par une biotransformation hépatique qui mène à la formation de plusieurs métabolites oxydés et plus fortement conjugués. Le principal métabolite circulant chez l'être humain, le rat et le chien est le dérivé N-oxyde, l'UK-121 265, dont l'activité thérapeutique est négligeable. La plus grande partie du voriconazole administré est excrétée en l'espace de 48 heures, l'urine et les fèces étant des voies d'élimination importantes. L'administration de doses multiples de voriconazole déclenche une auto-induction de la biotransformation chez la plupart des espèces animales, mais pas chez l'être humain. Une différence de clairance entre les sexes a été observée seulement chez les rongeurs. Les isoenzymes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 interviennent dans la biotransformation du voriconazole chez l'être humain. Il a aussi été démontré que le voriconazole est un inhibiteur compétitif de ces mêmes isoenzymes. Par conséquent, le voriconazole pourrait causer des interactions cliniques s'il est administré en concomitance avec des substrats de la CYP2C9, de la CYP2C19 ou de la CYP3A4. En raison du polymorphisme génétique de la CYP2C19, les métaboliseurs lents sont susceptibles d'être exposés à de plus fortes concentrations de voriconazole. Selon les données toxicocinétiques sur le voriconazole, l'exposition clinique associée aux doses d'entretien thérapeutiques est semblable, ou légèrement inférieure, à celle qu'on observe chez des rats et des chiens ayant reçu des doses ne causant pas d'effet indésirable lors des études de toxicologie d'une durée de 6 mois.

MICROBIOLOGIE

Activité *in vitro* et *in vivo*

Il a été démontré que le voriconazole possède une activité *in vitro* contre les genres *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* et *A. terreus*) et *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*), ainsi qu'une activité *in vitro* variable contre divers champignons pathogènes. Les micro-organismes sensibles au voriconazole *in vitro* et les plages de concentrations minimales inhibitrices (CMI₉₀) correspondantes sont résumés au tableau 14.

Les techniques standardisées de mesure de la sensibilité aux antifongiques n'ont été établies que pour les levures. Des analyses standardisées sur les champignons filamenteux sont en cours. Il n'existe pas nécessairement de corrélation entre les résultats de ces analyses et l'issue clinique.

Tableau 14 : Micro-organismes sensibles au voriconazole *in vitro*

Agent pathogène	Valeurs limites ^b de la CMI ₉₀ a (µg /mL)	Agent pathogène	Valeurs limites ^b de la CMI ₉₀ a (µg/mL)
Genre <i>Acremonium</i>	0,25	Genre <i>Cladophialophora</i>	≤ 0,03-1,0
<i>Alternaria</i>	1,25	Genre <i>Cladosporium spp</i>	0,06-1,0
Genre <i>Aspergillus</i>		<i>Coccidioides immitis</i>	0,25
<i>A. flavus</i>	0,5-2,0	<i>Conidiobolus coronatus</i>	2,0 > 32,0
<i>A. fumigatus</i>	0,25-1,0	<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,06-0,25
<i>A. terreus</i>	0,25-1,0	Genre <i>Curvularia spp</i>	0,06-1,0
<i>A. niger</i>	0,5-1,0	<i>Exserohilum rostratum</i>	0,17
<i>A. nidulans</i>	0,5	Genre <i>Exophiala spp</i>	0,06-2,0
Genre <i>Bipolaris spp</i>		Genre <i>Fonsecaea spp</i>	≤ 0,03-1,0
<i>B. australiensis</i>	0,2	Genre <i>Fusarium spp</i>	
<i>B. hawaiiensis</i>	0,15-0,5	<i>F. oxysporum</i>	0,25-8,0
<i>B. spicifera</i>	0,29-2,0	<i>F. proliferatum</i>	1,0-2,0
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	0,25	<i>F. solani</i>	2,0 > 8,0
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	0,12	<i>Hansenula anomala</i>	0,25
Genre <i>Candida</i>		<i>Histoplasma capsulatum</i>	≤ 0,03-2,0
<i>C. albicans</i>	0,06-1,56	<i>Madurella mycetomatis</i>	0,05
<i>C. dubliniensis</i>	0,03-0,5	Genre <i>Paecilomyces</i>	0,12-0,5
<i>C. kefyr</i>	0,25	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	< 0,03-2,0
<i>C. famata</i>	≤ 0,03	<i>Penicillium marneffeii</i>	< 0,03
<i>C. glabrata</i>	0,25-8,0	Genre <i>Phialophora spp</i>	0,125-2,0
<i>C. guilliermondii</i>	0,03-8,0	<i>Saccomyces cerevisiae</i>	0,06-0,25
<i>C. kefyr</i>	< 0,03	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	4,0
<i>C. krusei</i>	0,5-2,0	Genre <i>Trichosporon spp</i>	0,25
<i>C. lambica</i>	< 0,03	<i>T. beigelii</i>	< 0,03
<i>C. lipolytica</i>	0,06	Genre <i>Scedosporium spp</i>	
<i>C. lusitaniae</i>	0,06-0,5	<i>S. apiospermum</i>	0,5
<i>C. parapsilosis</i>	0,12-0,25	<i>S. prolificans</i>	0,5 - > 8
<i>C. rugosa</i>	0,06	<i>Wangiella dermatitidis</i>	0,12-0,25
<i>C. stellatoidea</i>	0,125		
<i>C. tropicalis</i>	0,26 - > 16,0		

a Concentration minimale empêchant toute prolifération pour 90 % des souches étudiées.
 b On fait état des plages lorsque plus d'une étude a été effectuée pour déterminer la CMI₉₀. Les valeurs isolées, quant à elles, indiquent qu'une seule étude a été réalisée ou que le résultat obtenu a été le même dans toutes les études.
 Le voriconazole est actif *in vivo* chez des modèles animaux (cobayes) d'infection fongique, notamment de diverses infections générales dues au genre *Aspergillus* (dont des souches résistantes à l'itraconazole) chez des animaux immunocompétents ou immunodéprimés. De plus, le voriconazole est doté d'une activité fongicide contre *Aspergillus*, comme en témoignent les taux de guérison de 100 % obtenus après l'administration, par voie orale, d'une dose de 10 mg/kg, 2 fois par jour, pendant 4 jours.

Seuils de sensibilité définis par le *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI)

Critères d'interprétation établis par le CLSI

Évaluation de la sensibilité

Espèces du genre *Aspergillus* et autres champignons filamenteux : Aucun critère d'interprétation n'a été établi.

Espèces du genre *Candida* : Les normes d'interprétation de l'activité du voriconazole contre le genre *Candida* valent seulement pour les tests réalisés au moyen de la méthode de référence M27 du CLSI (dilution en microbouillon) en vue de mesurer la CMI après 48 heures d'incubation ou au moyen de la méthode de référence M44 (diffusion sur disque) pour mesurer le diamètre de la zone d'inhibition après 24 heures d'incubation.

Techniques de dilution en bouillon : On a recours à des méthodes quantitatives pour déterminer la CMI à l'égard des champignons. Cette CMI fournit une estimation de la sensibilité du genre *Candida* aux antifongiques. Il faut déterminer la CMI au moyen d'une méthode normalisée dont l'interprétation se fait après 48 heures d'incubation. Les méthodes normalisées sont fondées sur une méthode de dilution (bouillon) qui fait appel à des concentrations normalisées d'inoculum et de poudre de voriconazole. Les CMI obtenues doivent être interprétées en fonction des critères présentés dans le tableau 15.

Techniques de diffusion : Les méthodes qualitatives reposant sur la mesure du diamètre de la zone d'inhibition fournissent également des estimations reproductibles de la sensibilité du genre *Candida* à un antifongique. Une telle démarche normalisée nécessite l'utilisation des concentrations d'inoculum normalisées. On imprègne des disques de papier de 1 µg de voriconazole pour évaluer la sensibilité des levures à cet agent. Les critères d'interprétation de ce type d'antifongigramme sont également présentés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Critères d'interprétation de la sensibilité au voriconazole

	Dilution en bouillon après 48 heures (CMI en µg/mL)			Diffusion sur le disque après 24 heures (Diamètre de la zone d'inhibition en mm)		
	Sensible (S)	Sensible selon la dose (S-SD)	Résistant (R)	Sensible (S)	Sensible selon la dose (S-SD)	Résistant (R)
Voriconazole	≤ 1,0	2,0	≥ 4,0	≥ 17	14-16	≤ 13

Remarque 1 : Les valeurs limites ($\mu\text{g/mL}$) sont représentées pour l'activité du voriconazole contre le genre *Candida*. Si l'échelle de mesure des CMI utilisée donne des résultats qui ne s'inscrivent pas dans une catégorie, on présume que la catégorie supérieure immédiate s'applique. Ainsi, pour un isolat associé à une CMI de $1,5 \mu\text{g/mL}$, on parlerait de sensibilité variable selon la dose (S-SD).

Pour être qualifiés de « sensibles », les isolats doivent être inhibés par les concentrations d'antifongique qu'il est habituellement possible d'obtenir au siège de l'infection en suivant la posologie recommandée. On parle de sensibilité variable selon la dose lorsque l'infection causée par l'isolat pourrait être adéquatement traitée dans des foyers où le médicament est naturellement concentré ou lorsqu'une forte dose est utilisée. Enfin, les isolats sont qualifiés de « résistants » lorsqu'ils ne peuvent être inhibés par les concentrations qu'il est normalement possible d'obtenir au moyen du schéma posologique habituel et quand l'efficacité clinique de l'agent contre l'isolat n'a pas été clairement montrée dans le cadre d'études thérapeutiques.

Contrôle de la qualité

Les méthodes normalisées d'évaluation de la sensibilité nécessitent l'emploi de microorganismes prévus pour le contrôle de la qualité en vue de valider les aspects techniques des tests. Une poudre de voriconazole normalisée et des disques imprégnés de $1 \mu\text{g}$ devraient fournir les plages de valeurs présentées dans le tableau ci-après.

REMARQUE : Les microorganismes servant au contrôle de la qualité sont des souches précises dotées de propriétés biologiques intrinsèques en rapport avec les mécanismes de résistance et l'expression des gènes dans les champignons; le choix des souches utilisées pour le contrôle microbiologique n'a aucune portée clinique.

Tableau 16 : Plages acceptables du point de vue du contrôle de la qualité pour le voriconazole devant servir à la validation des résultats de tests de sensibilité

	Dilution en bouillon (CMI en $\mu\text{g/mL}$)		Diffusion sur disque après 24 heures (Diamètre de la zone d'inhibition en mm)
	Après 24 heures	Après 48 heures	
Souche servant au CQ			
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	0,016-0,12	0,03-0,25	28-37
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0,06-0,5	0,12-1,0	16-25
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	*	*	31-42

* Les plages utilisées pour le contrôle de la qualité n'ont pas été établies pour cette association souche/antifongique en raison de la grande variabilité des résultats obtenus d'un laboratoire à un autre au cours des premières études de contrôle de la qualité.

ATCC est une marque déposée de l'*American Type Culture Collection*.

TOXICOLOGIE

Voriconazole

Toxicité aiguë

Chez la souris et le rat, la dose létale minimale du voriconazole a été de 300 mg/kg lors de son administration par voie orale, et supérieure à 100 mg/kg lors de son administration par voie intraveineuse. Au nombre des signes cliniques observés, mentionnons : mydriase, démarche chancelante (perte d'équilibre lors des déplacements), comportement dépressif, prostration, yeux partiellement clos et dyspnée.

Toxicité à long terme

Des études sur la toxicité à long terme ont évalué des expositions inférieures et à peu près égales à celles qui correspondent aux doses cliniques recommandées chez l'être humain.

Des études portant sur des doses répétées administrées par voie orale à des rats ont montré que le foie est l'organe cible, le voriconazole entraînant diverses altérations adaptatives et fonctionnelles, de légères élévations des concentrations plasmatiques d'enzymes et, à une dose de 80 mg/kg ($ASC_{24\text{ h}} = 127,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) (soit 7 fois l'exposition chez l'être humain, en fonction de l'ASC), des signes de toxicité (petits foyers de nécrose de coagulation). Aucun signe d'hépatotoxicité n'a été noté chez les rats ayant reçu la dose de 50 mg/kg ($ASC_{24\text{ h}} = 23,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) lors de l'étude de 6 mois. Il a été démontré que l'hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes observée chez le rat était une conséquence des réponses adaptatives du foie. Des études menées chez des rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 20 mg/kg ($ASC_{24\text{ h}} = 24,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) par voie intraveineuse n'ont révélé aucun effet toxique sur l'organe cible. Des cas d'hépatotoxicité sont survenus à des expositions plasmatiques comparables à celles obtenues chez l'humain après l'administration de doses thérapeutiques.

Lors d'études évaluant l'administration de doses répétées chez le chien, le tableau des altérations adaptatives et fonctionnelles et des modifications des concentrations plasmatiques d'enzymes hépatiques a été semblable à celui qui a été observé chez des rongeurs. Le voriconazole, lorsqu'il a été administré pendant tout au plus 1 mois, n'a pas eu d'effet sur l'activité des transaminases, sauf à la dose toxique de 24 mg/kg ($ASC_{24\text{ h}} = 171,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, soit 28 fois l'exposition chez l'être humain, en fonction de l'ASC), où des élévations des taux d'ASAT et d'ALAT se sont ajoutées à la toxicité générale. Une exposition plus longue au voriconazole lors des études de 6 et de 12 mois portant sur une forte dose, soit 12 mg/kg ($ASC_{24\text{ h}} = 56,8$ et $64,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectivement) (soit 3 fois l'exposition chez l'être humain, en fonction de l'ASC) a entraîné des signes d'hépatotoxicité (nécrose de cellules individuelles, élévations des taux plasmatiques d'ALAT et de phosphatases alcalines), lesquels n'ont pas été observés à la dose de 8 mg/kg ($ASC_{24\text{ h}} = 34,6$ et $35,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectivement). Chez le chien, l'administration intraveineuse de voriconazole à raison de 10 mg/kg ($ASC_{24\text{ h}} = 50,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) a produit des signes cliniques graves, mais transitoires; ces manifestations n'ont pas été observées à la dose de 6 mg/kg

(ASC_{24 h} = 31,3 µg•h/mL).

Toxicité pour la reproduction

Des études sur la toxicité pour la reproduction indiquent que le voriconazole entraîne des effets indésirables sur la parturition et qu'il est tératogène chez le rat.

Le voriconazole a prolongé la gestation et le travail et a causé une dystocie chez des rates gravides recevant une dose de 10 mg/kg (ASC_{24 h} = 15,4 µg•h/mL) (soit 0,3 fois l'exposition chez l'être humain, en fonction de la surface corporelle). Les complications observées lors de la parturition ont été associées à des cas de mortalité maternelle et de diminution de la survie périnatale des petits. Des effets similaires (sans mortalité maternelle) se sont produits à la dose de 3 mg/kg (ASC_{24 h} = 7,8 µg•h/mL, soit 0,1 fois l'exposition chez l'être humain, en fonction de la surface corporelle). La dose de 1 mg/kg n'a pas entraîné de mortalité périnatale.

Les effets sur la parturition observés chez la rate sont sans doute imputables à la chute des taux plasmatiques d'estradiol que provoque le voriconazole chez la mère.

Chez le rat, le voriconazole s'est révélé tératogène (fente palatine, hydronéphrose/hydro-uretère) à des doses égales ou supérieures à 10 mg/kg (soit 0,3 fois l'exposition chez l'être humain, en fonction de la surface corporelle). Les effets suivants ont aussi été observés : réduction de l'ossification des vertèbres sacrées et coccygiennes, du crâne, du bassin et de l'os hyoïde, anomalies des sternèbres et dilatation du bassin et du rein. Chez le rat, le traitement par le voriconazole a prolongé la période de gestation et provoqué des dystocies. Les problèmes lors de la parturition ont été associés à des cas de mortalité maternelle et de diminution de la survie périnatale des petits. Chez le lapin, le voriconazole a entraîné une augmentation du taux d'embryolétalité, une réduction du poids fœtal de même qu'une fréquence accrue de variations squelettiques des côtes cervicales et de sites d'ossification extrasternébrale.

Les mécanismes pouvant expliquer l'éventuelle tératogénicité du voriconazole sont une réduction du taux plasmatique d'estradiol chez la mère et un effet direct sur les cellules des crêtes neurales chez l'embryon.

Aux expositions comparables à celles obtenues chez l'humain après l'administration de doses thérapeutiques, le voriconazole n'a provoqué aucune diminution de la fertilité chez les rats mâles et femelles.

Mutagénicité

Le voriconazole a fait l'objet d'une série complète d'épreuves visant à en évaluer la mutagénicité.

La voriconazole n'a pas eu d'effets mutagènes *in vitro* sur des cellules de bactéries ou de mammifères, ni d'effets clastogènes *in vivo*, bien que des épreuves *in vitro* ait démontré ses effets clastogènes sur des cultures de lymphocytes humains.

Carcinogénicité

Des études de carcinogénicité d'une durée de 2 ans ont été réalisées chez des souris et des rats traités par des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour et de 6, 18 ou 50 mg/kg/jour, respectivement. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence d'adénomes hépatocellulaires a été notée chez les rates ayant reçu la dose la plus forte; la fréquence de carcinohépatomes chez les rats mâles (recevant des doses de 6 et 50 mg/kg, soit 0,2 et 1,6 fois l'exposition chez l'être humain, respectivement, en fonction de la surface corporelle) a été légèrement plus élevée que dans les 2 groupes témoins, bien que la différence n'ait pas été statistiquement significative. Chez les souris, un ensemble de néoplasies hépatiques (adénomes et carcinomes) et d'altérations non néoplasiques (foyers d'altération cellulaire) ont été décelés. Une différence statistiquement significative de la fréquence d'adénomes hépatocellulaires par rapport aux groupes témoins a été observée chez les souris mâles et femelles traités par la dose de 100 mg/kg (soit 1,4 fois l'exposition chez l'être humain, en fonction de la surface corporelle); la fréquence de carcinohépatomes a augmenté de manière significative chez les souris mâles ayant reçu la dose la plus forte (soit 1,4 fois l'exposition chez l'être humain).

RÉFÉRENCES

- 1) Carrillo AJ, Guarro J In vitro activities of four novel triazoles against *Scedosporium* spp
Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2151-2153.
- 2) Chandrasekar PH, Cutright and Manavathu. Efficacy of voriconazole against invasive pulmonary aspergillosis in a guinea-pig model. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:673-676.
- 3) Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M, Lode H Efficacy and Safety of Voriconazole in the treatment of Acute Invasive Aspergillosis - *Clin Inf Diseases* 2002; 34: 563-71.
- 4) Denning DW. Therapeutic Outcome in Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:608-15.
- 5) Espinel-Ingroff Ana, Boyle Kathleen, Sheehan Daniel: In vitro antifungal activities of voriconazole and reference agents as determined by NCCLS methods: Review of the literature- - *Mycopathologia* 150: 101-115, 2001.
- 6) Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R. Stevens-Johnson syndrome: toxic epidermal necrolysis. In: Freedberg IM, Eisan AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. Vol 1. New York: McGraw-Hill.1999; p. 644-54.
- 7) Groll AH Walsh TJ Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats *Clin Microbiol Infect* 2001;7 (suppl 2): 8-24.
- 8) Guiot HFL, Fibbe WE, van't Wout JW. Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematologic disorders: implications for empirical therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1994;18:525-532.
- 9) Herbrecht R: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis *N Engl J Med*, 347, no 6 408-415.
- 10) Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, et al. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39:743-746.
- 11) Johnson EM, Szekely A, Warnock DW In vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi *J Antimicrob Chemother* 1998;42:741-745.

- 12) Kirkpatrick WR, McAtee RK, Fothergill AW, Rinaldi MG, Patterson TF Efficacy of voriconazole in a guinea pig model of disseminated invasive aspergillosis *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2865-2868.
- 13) Koltin Y, Hitchcock CA. The search for new triazole antifungal agents. *Curr Opin Chem Biol* 1997;1:176-182.
- 14) Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005 Apr 15;191(8):1350-60.
- 15) Martin M, Yates J and Hitchcock C. Comparison of voriconazole (UK-109,496) and itraconazole in prevention and treatment of *Aspergillus fumigatus* endocarditis in guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:13-16.
- 16) Martino P, Gastaldi R, Raccach R, et al. Clinical patterns of Fusarium infections in immunocompromised patients. *J Infect* 1994;28(suppl 1):7-15.
- 17) Marty FM and LA Cosimi. Breakthrough Zygomycosis after Voriconazole Treatment in Recipients of Hematopoietic Stem-Cell Transplants. *NEJM* 350:950-952, 2004.
- 18) Murphy Maurice, Bernard M.E. Ishimaru T, Armstrong D: Activity of voriconazole against Clinical Isolates of *Aspergillus* species and its effectiveness in an experimental model of invasive pulmonary aspergillosis - *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997 696-698.
- 19) Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1998;26:1098-1103.
- 20) Perea S, Pennick GJ, Modak A et al. Comparison of High Performance Liquid Chromatography and microbiological methods for determination of voriconazole levels in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(5):1209-1213.
- 21) Rollot F, Blanche P, Richaud-Thirrie, et al. Pneumonia due to *Scedosporium apiospermum* in a patient with HIV infection. *Scand J Infect Dis* 2000;32:439.
- 22) Ribaud P, Chastang C, Latge JP, et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1999;28:322-330.
- 23) Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: A new triazole antifungal. *Ann*

Pharmacother 34:1032-1043.

- 24) Sampathkumar P, Paya CV. Fusarium infection after solid organ transplantation Clin Infect Dis 2001;32:1237-1240.
- 25) Sheenan DJ, Hitchcock CA and Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(1):40-79.
- 26) Siwek GT, Dodgson KJ, de Magalhaes-Silverman M, et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. Clin Infect Dis 2004;39:584-587.
- 27) Vigouroux S, Morin O, Moreau P, et al. Zygomycosis after prolonged use of voriconazole in immunocompromised patients with hematologic disease: attention required. Clin Infect Dis 2005;40:e35 e37.
- 28) Monographie de produit VFEND, Pfizer Canada Inc. le 26 janvier 2016 . Numéro de contrôle de la présentation : 187649.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Mylan-Voriconazole
voriconazole en comprimés
50 mg et 200 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de Mylan-Voriconazole pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Mylan-Voriconazole. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement tout le contenu du présent feuillet avant de commencer à prendre ce médicament.

- Conservez ce feuillet. Vous aurez peut-être besoin de le relire.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous; vous ne devez pas en donner à qui que ce soit. Il pourrait être dangereux pour d'autres personnes, même si elles ont les mêmes symptômes que vous.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser Mylan-Voriconazole :

Mylan-Voriconazole vous a été prescrit par votre médecin pour le traitement d'une infection fongique (c'est-à-dire causée par un champignon), plus précisément les infections à *Aspergillus* et à *Candida*.

Les effets de Mylan-Voriconazole :

Mylan-Voriconazole agit en détruisant les champignons ou en nuisant à leur reproduction, ce qui aide à freiner l'infection.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- si vous êtes allergique au voriconazole ou à l'un des autres ingrédients de Mylan-Voriconazole (voir Les ingrédients non médicinaux *ci-après*);
- si vous utilisez un médicament qui ne doit pas être pris en même temps que Mylan-Voriconazole (voir la liste sous Interactions médicamenteuses *ci-après*).

L'ingrédient médicinal et les présentations :

Le voriconazole est offert en comprimés dosés à 50 et à 200 mg.

Les ingrédients non médicinaux :

Croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone, amidon pré-gélatinisé, dioxyde de titane et triacétine.

Mylan-Voriconazole a été prescrit pour vous. Ne laissez personne d'autre s'en servir. Ce produit ne doit être pris que sous la supervision d'un médecin.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Certains médicaments ne doivent pas être pris en même temps que Mylan-Voriconazole (voir la liste sous Interactions médicamenteuses).
- Mylan-Voriconazole peut entraîner une irrégularité de la fréquence cardiaque et, dans de rares cas, un arrêt cardiaque et la mort.
- Mylan-Voriconazole peut causer des troubles visuels.
- Mylan-Voriconazole peut causer des troubles du foie.
- Mylan-Voriconazole peut causer de graves réactions cutanées.
- Mylan-Voriconazole peut être dangereux pour le fœtus.

Pour obtenir de plus amples renseignements, voir Effets secondaires et mesures à prendre ci-après.

Précautions à prendre lors de votre traitement par Mylan-Voriconazole :

Avant le début du traitement par Mylan-Voriconazole, vous devez avertir votre médecin si :

- vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou une fréquence cardiaque irrégulière;
- vous avez déjà eu des réactions allergiques à des médicaments, notamment à d'autres dérivés azolés;
- vous êtes, ou avez déjà été, atteint d'une maladie du foie;
- vous êtes, ou avez déjà été, atteint d'une maladie du rein;
- vous prenez actuellement un autre médicament (voir Interactions médicamenteuses *ci-après*);
- vous croyez présenter une intolérance au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose; veuillez en discuter avec votre médecin avant de commencer à prendre les comprimés Mylan-Voriconazole, car ils contiennent du lactose monohydraté;
- vous êtes enceinte : vous ne devez pas prendre Mylan-Voriconazole pendant la grossesse, à moins d'indication contraire de votre médecin; les femmes qui peuvent avoir des enfants et qui prennent Mylan-Voriconazole doivent utiliser une méthode de contraception efficace; communiquez immédiatement avec votre médecin si vous tombez enceinte pendant votre traitement par Mylan-Voriconazole;
- vous allaitez : les femmes qui allaitent ne doivent pas prendre Mylan-Voriconazole; demandez conseil à votre

médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un médicament, quel qu'il soit, pendant l'allaitement.

Pendant votre traitement par Mylan-Voriconazole :

- avisez immédiatement votre médecin si vous faites une éruption cutanée grave ou avez des cloques sur la peau;
- évitez de vous exposer à la lumière vive du soleil durant votre traitement par Mylan-Voriconazole; informez votre médecin si votre peau devient plus sensible au soleil;
- vous devrez peut-être subir des prises de sang qui permettront à votre médecin de surveiller le fonctionnement de votre foie et de vos reins.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Prise d'autres médicaments pendant votre traitement par Mylan-Voriconazole :

Si vous prenez ou avez pris d'autres médicaments, même ceux qui sont vendus sans ordonnance, il est très important que vous en informiez votre médecin ou votre pharmacien. Certains médicaments, dont ceux qui sont mentionnés ci-après, peuvent altérer les effets de Mylan-Voriconazole, ce qui pourrait nécessiter une modification de la posologie ou la surveillance des concentrations de médicaments dans votre sang :

- Cyclosporine (prescrite aux receveurs de greffe)
- Tacrolimus (prescrit aux receveurs de greffe)
- Antidépresseurs tricycliques
- Antiarythmiques (stabilisent la fonction cardiaque; comprennent le procainamide, l'amiodarone, la quinidine et le sotalol)
- Antipsychotiques
- Inhibiteurs de la protéase du VIH
- Macrolides (antibiotiques)
- Méthadone
- Contraceptifs oraux
- Opiacés à courte durée d'action (p. ex. : alfentanil, sufentanil)
- Opiacés à longue durée d'action (p. ex. : oxycodone, fentanyl)
- Certains anticoagulants oraux (p. ex. : warfarine, coumarine)
- Fluconazole (utilisé pour traiter des infections fongiques)
- Évérolimus (utilisé chez les patients atteints d'un cancer du rein à un stade avancé et chez les receveurs de greffe)
- Benzodiazépines (p. ex., midazolam, triazolam et alprazolam)
- Bloqueurs des canaux calciques (médicaments pour le cœur)
- Sulfamides hypoglycémiantes (p. ex., glyburide, glibizide)

Si vous prenez un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS; médicament utilisé pour traiter la douleur et l'inflammation) comme l'ibuprofène ou le diclofénac, vous devez le mentionner à votre médecin, car il devra peut-être ajuster la dose d'AINS.

Vous ne devez pas prendre les médicaments suivants pendant votre traitement par Mylan-Voriconazole :

- Terfénadine[†] (utilisée pour traiter les allergies)
- Astémizole[†] (utilisé pour traiter les allergies)
- Cisapride[†] (utilisé pour traiter les troubles d'estomac)
- Pimozide (utilisé pour traiter les maladies mentales)
- Quinidine (utilisée pour traiter l'arythmie cardiaque)
- Rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose)
- Carbamazépine (utilisée pour traiter les convulsions)
- Barbituriques à longue durée d'action (utilisés pour traiter l'insomnie grave et les convulsions) tels que le phénobarbital
- Sirolimus (prescrit aux receveurs de greffe)
- Rifabutine (utilisée pour traiter les infections fongiques)
- Alcaloïdes de l'ergot : ergotamine et dihydroergotamine (servent à traiter les migraines)
- Ritonavir (dose de 400 mg administrée 2 fois par jour ou plus) et éfavirenz (dose de 400 mg administrée 1 fois par jour ou plus) (utilisés contre le VIH)
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

[†] Non commercialisé au Canada

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte :

Votre médecin déterminera la dose en fonction de votre poids et du type d'infection (diagnostiquée ou présumée) que vous avez.

Prenez toujours Mylan-Voriconazole exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne modifiez jamais la dose vous-même.

Votre médecin vous prescrira une dose plus élevée de Mylan-Voriconazole le premier jour de votre traitement afin d'obtenir plus rapidement une concentration sanguine efficace dans votre organisme.

Infection	24 premières heures (2 doses à 12 heures d'intervalle)		Après les 24 premières heures	
	40 kg ou plus	40 kg Moins de	40 kg ou plus	40 kg Moins de
À <i>Aspergillus</i>	400 mg	200 mg	200 mg 2 fois par jour	100 mg 2 fois par jour
À <i>Candida</i>		400 mg		

Il a été démontré que le fait de prendre toutes les doses, aux moments prévus, peut augmenter grandement l'efficacité de votre médicament.

Les comprimés Mylan-Voriconazole doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Avalez le comprimé tel quel, avec un peu d'eau.

Si vous avez une maladie du foie, il se peut que votre médecin vous prescrive une dose plus faible de Mylan-Voriconazole.

Il se peut que votre médecin vous prescrive des analyses de sang à intervalles réguliers pour surveiller le fonctionnement de votre foie durant le traitement par Mylan-Voriconazole.

Continuez de prendre Mylan-Voriconazole jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter. N'arrêtez pas votre traitement plus tôt que prévu, car l'infection pourrait ne pas être guérie. Les patients dont le système immunitaire est affaibli ou qui sont atteints d'une infection rebelle peuvent avoir besoin d'un traitement prolongé afin d'empêcher que l'infection revienne.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de Mylan-Voriconazole, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Apportez avec vous votre flacon de comprimés Mylan-Voriconazole.

Dose oubliée :

Si vous sautez une dose de Mylan-Voriconazole, prenez tout simplement la dose suivante, à l'heure prévue. Ne doublez pas la dose pour compenser celle que vous avez oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, Mylan-Voriconazole peut causer des effets secondaires. Si c'est le cas, ces effets seront probablement mineurs et passagers. Cependant, certains effets secondaires peuvent être graves et nécessiter des soins médicaux.

Les effets secondaires signalés le plus souvent sont des troubles visuels (vue brouillée, diminution de la perception visuelle, modification de la perception des couleurs, sensibilité accrue à la lumière), de la fièvre, des éruptions cutanées, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des maux de tête, une enflure des mains ou des pieds et des maux d'estomac.

Les autres effets signalés comprennent : variation de la fréquence ou du rythme cardiaque, variation de la tension artérielle, modification des cellules sanguines, modification des paramètres chimiques du sang, étourdissements, démangeaisons, faiblesse, maux de dos, douleurs thoraciques, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, enflure du visage, hallucinations et autres symptômes nerveux, picotements, toux, difficulté à respirer, perte des cheveux, douleur et irritation des yeux ainsi que douleur aux articulations.

Les effets secondaires suivants ont également été signalés en lien avec l'emploi de Mylan-Voriconazole : neuropathie périphérique (lésions nerveuses) accompagnée de symptômes tels que sensation de brûlure, fourmillements, engourdissement, sensibilité au toucher et faiblesse, et hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) caractérisée par des symptômes tels que nausées, vomissements, confusion, faiblesse, fatigue, crampes, altération de la conscience et convulsions.

Consultez votre médecin immédiatement si vous avez des frissons, de la fièvre, des bouffées de chaleur, des sueurs, des douleurs musculaires ou d'autres symptômes ressemblant à ceux de la grippe – surtout si ces symptômes apparaissent peu de temps avant une éruption cutanée ou en même temps que celle-ci – ou encore si votre pouls est rapide, si vous avez une sensation de serrement dans la poitrine ou l'impression que vous allez vous évanouir. Très rarement, ces effets peuvent être les premiers signes d'une réaction grave au médicament.

Communiquez avec votre médecin si vous ressentez une douleur ou une sensibilité abdominale persistante ou si vous vomissez, car cela pourrait indiquer un problème grave (pancréatite).

Communiquez avec votre médecin si vous ressentez une douleur osseuse durant le traitement.

Conduite automobile et utilisation de machines

Mylan-Voriconazole peut causer des changements de la vision, dont une vue brouillée et/ou de la photophobie (hypersensibilité à la lumière). La plupart des symptômes visuels semblent disparaître spontanément en l'espace de 60 minutes. Pendant votre traitement par Mylan-Voriconazole, vous ne devez pas effectuer de tâches pouvant être dangereuses, telles que la conduite d'une automobile ou l'utilisation de machines, si vous percevez un changement de votre vision. Vous devez également éviter de conduire le soir et la nuit pendant votre traitement par Mylan-Voriconazole.

Si l'un ou l'autre de ces effets secondaires persiste ou vous incommode, parlez-en à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Arrêt cardiaque			√
	Battements de cœur irréguliers			√
	Troubles de la vue		√	
	Réactions cutanées graves		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Problèmes de foie (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, démangeaisons, sensation de fatigue plus marquée qu'à l'habitude ou impression d'avoir la grippe, maux de ventre ou nausée et vomissements)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Mylan-Voriconazole, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez Mylan-Voriconazole hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez les comprimés Mylan-Voriconazole à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C).
- Ne les utilisez pas après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- **Faire une déclaration en ligne au MedEffet;**
- **Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou**
- **Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :**
 - **Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789**
 - **Adresse postale :**
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Révisée le : 03 mai 2016



Mylan Pharmaceuticals ULC
 Etobicoke, ON M8Z 2S6
 1-800-575-1379
www.mylan.ca