

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

**P<sup>r</sup>Teva-Voriconazole**

Comprimés de voriconazole

Comprimés, 50 mg et 200 mg, pour la voie orale

Agent antifongique

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto, ON  
M1B 2K9  
Canada

Date d'autorisation initiale :  
Le 31 mars 2014

Date de révision :  
Le 3 avril 2024

[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Numéro de contrôle de la présentation : 280015

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau et annexes cutanées</a>	<a href="#">09/2023</a>
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogenèse et mutagenèse</a>	<a href="#">02/2023</a>
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs de tyrosine kinase (substrats du CYP3A4)</a>	<a href="#">02/2023</a>
<a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>	<a href="#">02/2023</a>

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

<b>MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>7</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>8</b>
4.1 Considérations posologiques.....	8
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	9
4.4 Administration.....	11
4.5 Dose oubliée.....	12
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>12</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>12</b>
7.1 Cas particuliers.....	20
7.1.1 Grossesse.....	20
7.1.2 Allaitement.....	20
7.1.3 Enfants.....	20
7.1.4 Personnes âgées.....	21
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>21</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	21
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	24

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	26
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	30
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>31</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	31
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	31
9.3 Interactions médicament-comportement .....	32
9.4 Interactions médicament-médicament .....	32
9.5 Interactions médicament-aliments.....	42
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	42
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	43
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>43</b>
10.1 Mode d'action .....	43
10.2 Pharmacodynamie .....	43
10.3 Pharmacocinétique .....	44
<b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>51</b>
<b>12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>51</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>52</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>52</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>53</b>
14.1 Essais cliniques, par indication.....	53
14.3 Études de biodisponibilité comparatives.....	56
<b>15 MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>58</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>62</b>
<b>17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>68</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>	<b>69</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

Teva-Voriconazole (voriconazole) est indiqué dans 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 [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [15 MICROBIOLOGIE](#)).

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et revues par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de Teva-Voriconazole n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez ces patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

D'après les résultats d'études cliniques et l'expérience accumulée à ce jour, l'innocuité et l'efficacité de Teva-Voriconazole seraient comparables chez les personnes âgées et les sujets plus jeunes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Teva-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 [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#). On ne dispose d'aucune donnée concernant une hypersensibilité croisée entre le voriconazole et les autres antifongiques azolés. La prudence est donc de rigueur quand Teva-Voriconazole est prescrit à un patient ayant une hypersensibilité à d'autres agents azolés.
- Teva-Voriconazole est un substrat et un inhibiteur des isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>. 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- Le voriconazole étant un inhibiteur des isoformes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>, son administration concomitante avec des médicaments dont la clairance dépend grandement de ces isoenzymes et dont l'augmentation des concentrations plasmatiques est associée à des événements graves ou potentiellement mortels est contre-indiquée. Une liste de ces médicaments figure dans le tableau 1.
- Le voriconazole étant un substrat des isoformes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>, son administration concomitante avec des médicaments qui, en raison de l'induction de ces isoenzymes, en diminuent significativement les concentrations plasmatiques est contre-indiquée, vu le risque accru de manifestations graves ou potentiellement mortelles (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Une liste de ces médicaments figure dans le tableau 1.

**Tableau 1 — Médicaments dont l'administration concomitante avec Teva-Voriconazole est contre-indiquée**

Classe de médicament	Médicaments de la classe dont l'administration concomitante avec Teva-Voriconazole est contre-indiquée	Commentaire clinique
Antiarythmiques	Quinidine	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de manifestations graves et potentiellement mortelles, telles que les arythmies cardiaques
Anticonvulsivants	Carbamazépine, barbituriques à action prolongée	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réduction importante des concentrations plasmatiques de voriconazole
Antimycobactériens	Rifampine, rifabutine	CONTRE-INDIQUÉS en raison de la réduction importante des concentrations plasmatiques de voriconazole
Antipsychotiques	Lurasidone, pimozide	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de hausse importante de l'exposition et du risque de manifestations graves et potentiellement mortelles, telles que les arythmies cardiaques
Inhibiteur de la BCL-2	Vénétoclax	CONTRE-INDIQUÉ lors de l'amorce et de la phase d'augmentation posologique du traitement par le vénétoclax
Benzodiazépines	Midazolam administré par voie orale et	CONTRE-INDIQUÉES vu le risque

Classe de médicament	Médicaments de la classe dont l'administration concomitante avec Teva-Voriconazole est contre-indiquée	Commentaire clinique
	triazolam	d'une hausse significative de l'exposition et d'effets indésirables graves tels que la sédation accrue ou prolongée, la dépression respiratoire et l'altération de la coordination
Dérivés de l'ergot	Dihydroergotamine	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de manifestations graves et potentiellement mortelles, telles que l'ergotisme
Bloqueurs du canal HCN	Ivabradine	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de manifestations graves et potentiellement mortelles, telles que les arythmies cardiaques
Produits phytothérapeutiques	Millepertuis** ( <i>Hypericum perforatum</i> )	CONTRE-INDIQUÉS en raison de la réduction importante des concentrations plasmatiques de voriconazole
Hypnotiques	Eszopiclone	CONTRE-INDIQUÉS chez les patients de 65 ans ou plus, vu le risque d'augmentation significative des concentrations plasmatiques d'eszopiclone et de son effet sédatif
Immunosuppresseurs	Sirolimus	CONTRE-INDIQUÉS parce que le voriconazole entraîne une augmentation significative de la concentration plasmatique de sirolimus
Antagonistes opioïdes	Naloxéol	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque d'augmentation significative de la concentration plasmatique du naloxéol, ce qui pourrait provoquer des symptômes de sevrage des opioïdes
Inhibiteurs de la protéase	Ritonavir (en dose élevée)	CONTRE-INDIQUÉS en raison de la réduction importante des concentrations plasmatiques 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
Statines	Lovastatine et simvastatine	CONTRE-INDIQUÉES vu le risque accru d'effets indésirables associés aux statines, dont la myopathie et la rhabdomyolyse
Antagoniste des récepteurs V <sub>2</sub> de la vasopressine	Tolvaptan	CONTRE-INDIQUÉ en raison de la possibilité d'augmentation

Classe de médicament	Médicaments de la classe dont l'administration concomitante avec Teva-Voriconazole est contre-indiquée	Commentaire clinique
		significative des concentrations plasmatiques du tolvaptan et du risque d'effets indésirables graves

\*\* Également un inducteur de la glycoprotéine P

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Interactions médicamenteuses** (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) – Le voriconazole entraîne une importante augmentation des concentrations plasmatiques des substrats du cytochrome P<sub>450</sub>, ce qui peut causer des événements graves, voire potentiellement mortels. L'administration concomitante d'inducteurs du cytochrome P<sub>450</sub> et de voriconazole entraîne une importante diminution des concentrations plasmatiques du voriconazole.
- **Effets cardiovasculaires – Prolongation de l'intervalle QT** – Le voriconazole a été associé à une prolongation de l'intervalle QT sur l'ÉCG de certains patients. La prolongation de l'intervalle QT peut augmenter le risque d'arythmie. De rares cas d'arythmies (y compris des arythmies ventriculaires comme les torsades de pointes), d'arrêts cardiaques et de mort subite ont été signalés chez des patients ayant reçu du voriconazole lors de la mise au point clinique du médicament ainsi que durant la période de pharmacovigilance. Dans la plupart des cas, ces manifestations ont été observées chez des patients qui présentaient des facteurs de risque et prenaient en concomitance d'autres médicaments susceptibles d'avoir contribué à leur survenue. Il faut donc faire preuve de prudence si l'on prescrit du voriconazole à un patient qui prend d'autres médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [Système cardiovasculaire](#)).
- **Troubles de la vue** – Le voriconazole peut causer des troubles visuels, comme entre autres la photophobie, une altération/amélioration de la perception visuelle, une vue brouillée et/ou une modification de la perception des couleurs (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle](#)).
- **Hépatotoxicité** – Des cas peu fréquents de réactions hépatiques graves (telles qu'hépatite clinique, cholestase et insuffisance hépatique fulminante, parfois mortelles) ont été observés au cours du traitement par le voriconazole lors des essais cliniques. Ces réactions ont surtout été observées chez des patients atteints d'autres maladies sous-jacentes graves. Diverses réactions hépatiques, dont l'hépatite et l'ictère, ont été signalées chez des patients qui ne présentaient aucun autre facteur de risque identifiable. Le dysfonctionnement hépatique a généralement été réversible à

l'arrêt du traitement ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

- **Réactions cutanées** – Des patients ont éprouvé des réactions indésirables cutanées graves, comme le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) et l'érythème polymorphe, qui peuvent mettre la vie en danger ou causer la mort. En présence d'une réaction indésirable cutanée grave, il faut interrompre le traitement par le voriconazole ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau et annexes cutanées](#)).
- **Tératogenèse chez le rat** – Le voriconazole peut causer des lésions fœtales s'il est administré durant la grossesse. Les patientes qui utilisent ce médicament pendant la grossesse ou qui deviennent enceintes durant le traitement doivent être informées des risques possibles pour le fœtus ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse, 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).
- **Effets indésirables osseux** – Des cas de fluorose et de périostite ont été signalés lors d'un traitement au long cours par le voriconazole chez des patients ayant subi une transplantation. En cas de douleurs osseuses ou de signes radiologiques évocateurs de fluorose ou de périostite, l'administration du voriconazole doit être interrompue ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Teva-Voriconazole est offert uniquement en comprimés de 50 mg et de 200 mg.

### 4.1 Considérations posologiques

- Le traitement doit être amorcé selon le schéma posologique prévu.
- La posologie est déterminée en fonction du poids.
- La dose peut être ajustée si la réponse du patient n'est pas suffisante ou si ce dernier ne tolère pas le traitement.
- La dose d'entretien doit être réduite de moitié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

- En cas d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine < 50 ml/min), il faut recourir à la forme ORALE de voriconazole, vu l'accumulation du véhicule utilisé dans la préparation pour perfusion, le SBECD.
- Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de Teva-Voriconazole ou des autres médicaments en cas de traitement concomitant (*voir* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

##### Posologie

##### Emploi chez les adultes

Le traitement doit être amorcé à la dose d'attaque prévue selon le schéma posologique pour la voie orale, de sorte que les concentrations plasmatiques de Teva-Voriconazole soient adéquates dès le jour 1. Si le traitement est d'abord administré par voie intraveineuse, il doit alors se poursuivre pendant au moins 7 jours avant que la voie orale ne prenne le relais. Une fois que l'état clinique du patient s'est amélioré et que ce dernier peut tolérer la prise du médicament par voie buccale, les comprimés Teva-Voriconazole pour administration orale peuvent être utilisés. Compte tenu de la biodisponibilité élevée du médicament pris par voie orale (96 %), la substitution du traitement intraveineux par le traitement oral est appropriée lorsque le tableau clinique le permet (*voir* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Le tableau 2 ci-après fournit des renseignements détaillés sur la posologie recommandée.

**Tableau 2 — 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 <sup>a</sup>	
	Patients ≥ 40 kg	Patients < 40 kg	Patients ≥ 40 kg	Patients < 40 kg
<b>Aspergillose invasive<sup>b</sup></b>	400 mg 2 f.p.j. <sup>1</sup>  (deux comprimés de 200 mg)	200 mg 2 f.p.j. <sup>1</sup>  (un comprimé de 200 mg)	200 mg 2 f.p.j. <sup>1</sup>  (un comprimé de 200 mg)	100 mg 2 f.p.j. <sup>1</sup>  (deux comprimés de 50 mg)
<b>Candidémie Et candidose invasive</b>	400 mg 2 f.p.j. <sup>1</sup>  (deux comprimés de 200 mg)	400 mg 2 f.p.j. <sup>1</sup>  (deux comprimés de 200 mg)	200 mg 2 f.p.j. <sup>1</sup>  (un comprimé de 200 mg)	100 mg 2 f.p.j. <sup>1</sup>  (deux comprimés de 50 mg)

2 f.p.j. = deux fois par jour (à 12 heures d'intervalle).

a) Lors d'études menées auprès de volontaires sains, la dose de 200 mg administrée par voie orale aux 12 heures a donné lieu à une exposition ( $ASC_T$ ) comparable à celle produite par la dose de 3 mg/kg administrée par voie intraveineuse aux 12 heures, et la dose de 300 mg administrée par voie orale aux 12 heures a donné lieu à une exposition ( $ASC_T$ ) comparable à celle produite par la dose de 4 mg/kg administrée par voie intraveineuse aux 12 heures.

b) Dans le cadre de l'étude déterminante sur le voriconazole et l'aspergillose invasive, la durée médiane du traitement par voie intraveineuse a été de 10 jours (min.-max.: 2-85 jours) et la durée médiane du traitement par voie orale a été 76 jours (min.-max.: 2-232 jours).

### **Ajustement posologique**

Si la réponse du patient n'est pas satisfaisante, la dose d'entretien orale peut être portée de 200 mg toutes les 12 h à 300 mg toutes les 12 h. Dans le cas des patients de moins de 40 kg, on peut porter la dose de 100 mg toutes les 12 h à 150 mg toutes les 12 h. Si le patient ne tolère pas l'administration de 300 mg par voie orale toutes les 12 heures, réduire la dose d'entretien orale par paliers de 50 mg, jusqu'à un minimum de 200 mg toutes les 12 h (ou 100 mg q toutes les 12 h chez les adultes de moins de 40 kg).

La durée du traitement dépend de la réponse clinique et mycologique du patient. Le traitement de la candidémie doit se poursuivre jusqu'à la plus tardive des deux situations suivantes, soit 14 jours au moins après la résolution des symptômes ou jusqu'à l'obtention de la dernière culture positive.

#### Emploi chez les personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### Emploi chez les enfants (< 12 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants (voir [1.1 Enfants](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### Emploi chez les insuffisants rénaux

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

Étant donné que peu de sujets dans cette situation ont été étudiés, une surveillance clinique étroite est de mise.

Chez les patients atteints de dysfonctionnement rénal modéré ou grave (clairance de la créatinine < 50 mL/min), il se produit une accumulation de SBECD, le véhicule utilisé dans la préparation pour perfusion. Par conséquent, si les bienfaits potentiels de l'administration intraveineuse ne l'emportent pas sur les risques, il est préférable, chez ces patients,

d'administrer le voriconazole par voie orale. Il faut surveiller de près la fonction rénale (ce qui inclut la créatinine sérique et la clairance de la créatinine) et, en cas de variations importantes, on doit envisager d'administrer le voriconazole par voie orale plutôt que par voie intraveineuse (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)*).

L'hémodialyse élimine le voriconazole à raison de 121 mL/min et le véhicule utilisé pour l'administration par voie intraveineuse (SBECD), à raison de 55 mL/min. La quantité moyenne de voriconazole éliminée pendant une séance d'hémodialyse de 4 heures (8 %; min.-max. : 1 % et 16 %) est insuffisante pour justifier un ajustement posologique.

#### Emploi chez les insuffisants hépatiques

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

La dose d'attaque recommandée pour le traitement des patients atteints de cirrhose légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) est la même que dans le schéma posologique habituel, mais la dose d'entretien devrait être réduite de moitié.

L'innocuité et l'efficacité du voriconazole en doses réduites n'ont pas été établies chez ces patients.

Étant donné que peu de sujets dans cette situation ont été étudiés, une surveillance clinique étroite est de mise.

Teva-Voriconazole n'ayant pas été étudié chez les patients atteints de cirrhose grave (classe C de Child-Pugh), ce médicament ne doit leur être administré que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques. Une surveillance étroite doit être exercée chez ces patients afin de déceler tout signe de toxicité médicamenteuse (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)*).

## **4.4 Administration**

### Comprimés Teva-Voriconazole

Les comprimés Teva-Voriconazole (voriconazole) doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)*).

#### 4.5 Dose oubliée

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

#### 5 SURDOSAGE

Comme il n'existe aucun antidote connu contre le voriconazole, on recommande, en cas de surdosage, d'administrer un traitement de soutien symptomatique. L'administration de charbon activé peut être utile pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé.

Compte tenu du risque de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmie qui en découle, on recommande de surveiller le patient par ÉCG.

L'hémodialyse élimine le voriconazole à raison de 121 mL/min.

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

#### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique /teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 50 mg et de 200 mg	Comprimé : Amidon pré-gélifié, croscarmellose sodique, lactose, polyvinylpyrrolidone et stéarate de magnésium et un enrobage contenant les substances suivantes : dioxyde de titane, glycérine et hypromellose.

## Formes pharmaceutiques et conditionnement :

### Comprimés Teva-Voriconazole

**Comprimés Teva-Voriconazole de 50 mg** – Comprimés pelliculés biconvexes de forme ronde et de couleur blanche portant les marques imprimées « TEVA » sur un côté et « 5289 » sur l'autre.

**Comprimés Teva-Voriconazole de 200 mg** – Comprimés pelliculés de forme oblongue et de couleur blanche portant les marques imprimées « TEVA » sur un côté et « 5290 » sur l'autre.

**Teva-Voriconazole** est offert en flacons de PÉHD contenant 30 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Les comprimés **Teva-Voriconazole** contiennent du lactose, aussi ne doivent-ils pas être administrés aux patients atteints de cette rare affection héréditaire qu'est l'intolérance au galactose.

### Glandes surrénales

Des cas d'insuffisance surrénalienne réversibles ont été signalés chez des patients recevant des dérivés azolés, dont le voriconazole. Des cas d'insuffisance surrénalienne ont aussi été observés chez des patients recevant des dérivés azolés avec ou sans traitement concomitant par des corticostéroïdes. Chez les patients qui reçoivent des dérivés azolés sans corticostéroïdes, l'insuffisance surrénalienne est liée à l'inhibition directe de la stéroïdogénèse par les dérivés azolés. Chez les patients qui prennent des corticostéroïdes, l'inhibition du CYP3A4 qui est associée au voriconazole et qui altère la biotransformation des corticostéroïdes peut entraîner un excès de corticostéroïdes dans l'organisme et une suppression surrénale (*voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)*). Des cas de syndrome de Cushing avec ou sans insuffisance surrénalienne subséquente ont aussi été signalés chez des patients recevant le voriconazole en concomitance avec des corticostéroïdes.

Il faut surveiller de près tout signe d'insuffisance corticosurrénalienne pendant et après un traitement par le voriconazole chez les patients ayant reçu en concomitance du voriconazole et des corticostéroïdes (dont ceux qui sont inhalés, comme le budésonide) pendant une période prolongée (*voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)*). On doit aviser les patients d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils présentent des signes ou des symptômes du syndrome de Cushing ou d'insuffisance surrénalienne.

### Carcinogénèse et mutagenèse

Des cas de carcinome spinocellulaire de la peau (y compris de carcinome spinocellulaire *in situ* ou maladie de Bowen) 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. L'arrêt du traitement par le voriconazole doit être envisagé chez les patients qui présentent une lésion cutanée cadrant avec le carcinome spinocellulaire ou le mélanome.

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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### **Systeme cardiovasculaire**

#### **Prolongation de l'intervalle QT**

Le voriconazole a été associé à une prolongation de l'intervalle QT sur l'ECG de certains patients. La prolongation de l'intervalle QT peut augmenter le risque d'arythmie ([voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). De rares cas d'arythmies (y compris des arythmies ventriculaires comme les torsades de pointes), d'arrêts cardiaques et de mort subite ont été signalés chez des patients ayant reçu du voriconazole lors de la mise au point clinique du médicament ainsi que durant la période de pharmacovigilance. Dans la plupart des cas, ces manifestations ont été observées chez des patients qui présentaient des facteurs de risque — comme des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, une myocardopathie ou une hypokaliémie — et qui prenaient en concomitance d'autres médicaments susceptibles d'avoir contribué à leur survenue.

En raison du peu d'expérience clinique que l'on possède, le voriconazole doit être administré avec prudence aux patients atteints d'affections potentiellement proarythmiques telles qu'une cardiopathie (en particulier si le patient est atteint d'insuffisance cardiaque), une arythmie symptomatique, hypokaliémie, une bradycardie sinusale cliniquement significative, 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. procainamide, quinidine) et de la classe III (p. ex. amiodarone et sotalol) ([voir 9 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du voriconazole sur d'autres médicaments](#)).

Les médicaments métabolisés par les isoenzymes hépatiques CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> peuvent également modifier les concentrations de voriconazole et vice versa, ce qui peut avoir une incidence 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Conduite d'un véhicule et utilisation de 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, comme 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.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

#### *Fonction hépatique*

**De rares cas de réactions hépatiques graves (comprenant l'hépatite clinique, la cholestase et l'insuffisance hépatique fulminante, parfois mortelles) ont été observés durant le traitement par le voriconazole lors des essais cliniques.** Ces réactions ont surtout été observées chez des patients atteints d'autres maladies sous-jacentes graves (hémopathies malignes en particulier). Diverses réactions hépatiques, dont l'hépatite et l'ictère, ont été signalées chez des patients qui ne présentaient aucun autre facteur de risque identifiable. Le dysfonctionnement hépatique a généralement été réversible à l'arrêt du traitement.

Il faut suivre de près les patients dont les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique deviennent anormaux pendant le 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, 8 EFFETS INDÉSIRABLES , 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION , et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Voir [Insuffisance hépatique ci-après, 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

#### *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 légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) recevant du voriconazole (voir [Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

L'innocuité et l'efficacité du voriconazole en doses réduites n'ont pas été établies chez ces patients.

Étant donné que peu de sujets dans cette situation ont été 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. Les signes de toxicité médicamenteuse doivent être surveillés de près chez ces patients.

#### *Fonction pancréatique*

Les signes de pancréatite doivent être surveillés de près chez les adultes et les enfants qui reçoivent du voriconazole et qui ont des facteurs de risque de pancréatite aiguë (p. ex. des antécédents récents de chimiothérapie ou de transplantation de cellules souches hématopoïétiques).

#### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## Appareil locomoteur

Des cas de périostite avec élévation des taux de fluorure et de phosphatase alcaline ont été signalés chez des patients ayant reçu une transplantation. En cas de douleurs osseuses ou de signes radiologiques évocateurs de fluorose ou de périostite, l'administration du voriconazole doit être interrompue.

## Fonction visuelle

Le voriconazole peut causer des troubles visuels, comme entre autres la photophobie, une altération/amélioration de la perception visuelle, une vue brouillée et/ou une modification de la perception des couleurs. La plupart des troubles visuels semblent se résorber spontanément en l'espace de 60 minutes. **On ignore quel effet Teva-Voriconazole (voriconazole) peut avoir sur la fonction visuelle si le traitement se poursuit au-delà de 28 jours.** Si tel est le cas, les paramètres de la fonction visuelle doivent être surveillés, notamment l'acuité visuelle, le champ visuel et la perception des couleurs.

Quelques comptes rendus de pharmacovigilance, peu nombreux, font état d'une perte de la vue (comprenant la diminution de l'acuité visuelle et le rétrécissement du champ visuel) dans laquelle la possibilité d'un lien 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Des cas d'effets indésirables persistants d'ordre visuel ont été signalés durant la pharmacovigilance, notamment 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

## Fonction rénale

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients gravement malades recevant du voriconazole. Il y a de bonnes chances que les patients traités par le voriconazole reçoivent également des agents néphrotoxiques et sont atteints d'affections concomitantes susceptibles d'altérer la fonction rénale.

### 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### **Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes**

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Teva-Voriconazole ([voir 7.1.1. Grossesse](#)).

- **Fertilité**

Aux expositions comparables à celles obtenues chez l'humain après l'administration de doses thérapeutiques, le voriconazole n'a pas altéré la fertilité chez les rats.

- **Risque tératogène**

Le voriconazole peut causer des lésions fœtales s'il est administré durant la grossesse. Chez l'animal, l'administration de voriconazole a été associée aux effets suivants : malformation fœtale, embryotoxicité, prolongation de la période de gestation, dystocie et mortalité embryonnaire ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).

### **Sensibilité et résistance**

Le voriconazole n'a pas d'effet sur le genre *Zygomycete in vitro* ([voir 15 MICROBIOLOGIE](#)). Des cas de zygomycose, mortels pour la plupart, ont été observés chez des patients ayant reçu du voriconazole.

### **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.

### **Peau et annexes cutanées**

Des réactions indésirables cutanées sévères, comme le syndrome de Stevens -Johnson (peu fréquent), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (rare), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) et l'érythème polymorphe (rare), qui peuvent mettre la vie en danger ou causer la mort, ont été observées (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse doivent faire partie du diagnostic différentiel chez les patients qui présentent des symptômes pseudogrippaux prodromiques (fièvre, malaise, 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. On a observé une augmentation du risque de toxicité cutanée en cas d'emploi concomitant de Teva-Voriconazole et de méthotrexate, un médicament associé à un phénomène de rappel après exposition aux rayons ultraviolets (UV). L'emploi d'autres médicaments associés à un phénomène de rappel après exposition aux UV pourrait aussi entraîner un tel risque. 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 de carcinome 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.

L'arrêt du traitement par le voriconazole doit être envisagé chez les patients qui présentent une lésion cutanée pouvant être précancéreuse cadrant avec le carcinome spinocellulaire ou le mélanome.

Quelques comptes rendus de pharmacovigilance, peu nombreux, font état de cas de carcinome spinocellulaire, 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 photovieillissement, telles que des lentigos ou des éphélides, évite l'exposition au soleil et soit suivi par un dermatologue même après l'arrêt du traitement.

## **Inhibiteurs de tyrosine kinase (substrats du CYP3A4)**

L'administration concomitante de voriconazole et d'inhibiteurs de tyrosine kinase métabolisés par le CYP3A4 est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces derniers et par conséquent, d'accroître le risque d'effets indésirables. Si l'utilisation concomitante de ces agents ne peut être évitée, on recommande de réduire la dose de l'inhibiteur de tyrosine kinase et de surveiller l'état clinique du patient de près.

### **7.1 Cas particuliers**

#### **7.1.1 Grossesse**

Les femmes aptes à la procréation doivent toujours utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par le voriconazole.

Le traitement n'a pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Le voriconazole peut causer des lésions fœtales s'il est administré durant la grossesse. Les patientes qui utilisent ce médicament pendant la grossesse ou qui deviennent 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 des études sur la reproduction menées chez le rat, le voriconazole s'est révélé tératogène (fente palatine, hydronéphrose/hydro-uretère) à partir de 10 mg/kg (ce qui, en fonction de la surface corporelle, correspond à 0,3 fois l'exposition chez l'être humain). Toutes les doses ont entraîné une réduction des taux plasmatiques d'œstradiol chez les rates gravides. À la dose de 10 mg/kg, le traitement par le voriconazole a prolongé la gestation et a provoqué une dystocie qui a été associée à un accroissement de mortalité périnatale chez les ratons. Chez le lapin, le voriconazole a entraîné une augmentation de la fréquence d'embryolétalité et une réduction du poids fœtal ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)).

#### **7.1.2 Allaitement**

L'allaitement doit être interrompu avant l'instauration du traitement par le voriconazole. L'excrétion éventuelle du voriconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée.

#### **7.1.3 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité du voriconazole n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Un nombre limité d'enfants ont reçu du voriconazole à des doses semblables, en fonction du poids corporel exprimé en kilogrammes, à celles qui sont utilisées chez les adultes. 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, mais les données obtenues après la commercialisation suggèrent que la fréquence de réactions cutanées pourrait être 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* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### **7.1.4 Personnes âgées**

La proportion de patients de  $\geq 65$  ans et de  $\geq 75$  ans ayant participé aux essais cliniques sur le voriconazole administré en doses multiples était de 9,2 % et de 1,8 % respectivement. Au cours d'une étude de pharmacologie clinique menée chez des volontaires en bonne santé, les paramètres pharmacocinétiques observés chez les hommes âgés ont été quelque peu différents de ceux observés chez les hommes plus jeunes. D'autre part, une relation a été observée entre les concentrations plasmatiques et l'âge des patients ayant participé aux études thérapeutiques. Nonobstant ces observations toutefois, le profil d'innocuité global s'est avéré semblable chez les deux populations. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie ne semble nécessaire (*voir* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables (toutes causes confondues) signalés le plus fréquemment lors des essais thérapeutiques ont été les troubles de la vue, la fièvre, les éruptions cutanées, les vomissements, les nausées, la diarrhée, les céphalées, la septicémie, l'œdème périphérique, la douleur abdominale et les 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* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament en contexte réel et leurs taux approximatifs.

Les données présentées dans le tableau ci-dessous reflètent l'exposition au voriconazole observée chez 1655 patients lors des études thérapeutiques. Ces patients représentent une population hétérogène, composée entre autres de sujets immunodéprimés en raison d'hémopathie maligne ou d'infection par le VIH ainsi que de patients non neutropéniques. Ce sous-groupe ne comprenait pas de volontaires sains ni de patients ayant reçu le voriconazole dans le cadre de programmes d'accès pour raisons humanitaires ou lors d'études non thérapeutiques. Cette population était composée à 62 % de patients de sexe masculin. L'âge

moyen des sujets était de 46 ans (min.-max. : 11-90; 51 patients avaient entre 12 et 18 ans); 78 % 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 4 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 %.

Menée chez 381 patients, l'étude 307/602 avait pour objectif de comparer les effets du voriconazole (196 patients) avec ceux de l'amphotéricine B (185 patients) suivie d'un autre antifongique homologué, comme traitement de premier recours de l'aspergillose invasive aiguë. L'étude 608, menée chez 403 patients non neutropéniques atteints de candidémie, avait quant à elle pour objectif de comparer les effets du voriconazole (272 patients) avec ceux de l'amphotéricine B suivie de fluconazole (131 patients). L'étude 305 visait, elle, à évaluer les effets du voriconazole (200 patients) et ceux du fluconazole (191 patients) administrés l'un l'autre par voie orale pour le traitement d'une autre indication chez des patients immunodéprimés (en raison principalement du VIH). La section *Résultats des épreuves de laboratoire* ci-après traite des valeurs anormales obtenues lors de ces épreuves.

**Tableau 4 — EFFETS INDÉSIRABLES SURVENUS LORS DU TRAITEMENT**

**Effets indésirables de fréquence  $\geq 2$  % observés avec le voriconazole ou effets considérés comme préoccupants dans l'ensemble des études thérapeutiques (Études 307/602-608 combinées ou 305) et dont l'origine est inconnue ou possiblement liée au traitement**

	Ensemble des études thérapeutiques Études 307/602 et 608	Études 307/602 et 608 (traitement par voies 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	Fluconazole N = 191
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Organes des sens</b>						
Anomalies de la vue	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
<b>Organisme entier</b>						
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)
<b>Système cardiovasculaire</b>						
Tachycardie	39 (2,4)	6 (1,3)	5 (2,7)	0	0	0
<b>Appareil gastro-intestinal</b>						
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)

	Ensemble des études thérapeutiques Études 307/602 et 608	Études 307/602 et 608 (traitement par voies 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 (%)
Paramètres hépatiques anormaux	45 (2,7)	15 (3,2)	4 (2,2)	1 (0,8)	6 (3,0)	2 (1,0)
Ictère cholestatique	17 (1,0)	8 (1,7)	0	1 (0,8)	3 (1,5)	0
<b>Métabolisme et nutrition</b>						
Hausse de la phosphatase alcaline	59 (3,6)	19 (4,1)	4 (2,2)	3 (2,3)	10 (5,0)	3 (1,6)
Hausse des enzymes hépatiques	30 (1,8)	11 (2,4)	5 (2,7)	1 (0,8)	3 (1,5)	0
Hausse de l'ASAT	31 (1,9)	9 (1,9)	0	1 (0,8)	8 (4,0)	2 (1,0)
Hausse de l'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
Hausse de la créatinine	4 (0,2)	0	59 (31,9)	10 (7,6)	1 (0,5)	0
<b>Système nerveux</b>						
Hallucinations	39 (2,4)	13 (2,8)	1 (0,5)	0	0	0
<b>Peau et annexes cutanées</b>						
Éruptions cutanées	88 (5,3)	20 (4,3)	7 (3,8)	1 (0,8)	3 (1,5)	1 (0,5)
<b>Appareil génito-urinaire</b>						
Anomalie de la fonction rénale	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 traitement antifongique homologué.

### Perturbations visuelles

Les troubles visuels liés au traitement par le voriconazole ont été fréquents au cours des essais cliniques. En effet, durant ces essais, les symptômes suivants sont survenus chez environ 21 % des patients : altération/amélioration de la perception visuelle, vue brouillée, modification de la perception des couleurs et/ou photophobie. Ces perturbations visuelles, légères 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.

On ignore le mécanisme à l'origine de ces troubles visuels, mais le site d'action se situe probablement à l'intérieur de la rétine. La plupart des troubles visuels semblent se résorber spontanément en l'espace de 60 minutes. La gravité des maladies dont étaient atteints les patients ayant participé aux études de phase III était telle, qu'une évaluation rigoureuse de leur fonction visuelle n'a généralement pas été possible. Lors d'une étude menée chez des volontaires en bonne santé afin d'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 (ÉRG), un rétrécissement du champ visuel et une altération de la perception des couleurs. L'ÉRG mesure l'activité électrique de la rétine. Ces effets ont été observés peu après le début du traitement et ont persisté durant toute la période d'administration du médicament. L'ÉRG, le champ visuel et la perception des couleurs étaient revenus à la normale 14 jours après la fin du traitement (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### Réactions cutanées

Les réactions cutanées ont été fréquentes chez les patients traités par le voriconazole. Le mécanisme à l'origine de ces effets indésirables demeure inconnu. Lors des essais cliniques, 7 % (110/1655) des patients traités par le voriconazole ont signalé des éruptions cutanées qui ont été jugées comme étant liées au traitement. La plupart d'entre elles étaient d'intensité légère ou modérée. Il semble que les réactions de photosensibilité soient plus susceptibles de se manifester si le traitement est de longue durée. Des réactions indésirables cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (peu fréquent), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (rare), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), qui a été signalé après la commercialisation du produit (fréquence inconnue), et l'érythème polymorphe (rare), ont été observées chez les patients traités par le voriconazole. Le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse doivent faire partie du diagnostic différentiel chez les patients qui présentent des symptômes pseudogrippaux prodromiques (fièvre, malaise, rhinite, douleurs thoraciques, vomissements, maux de gorge, toux, diarrhée, céphalées, myalgie ou arthralgie).

Les patients doivent être surveillés de près dès les premiers signes d'éruptions cutanées et, si les lésions s'aggravent, le traitement par le voriconazole doit être interrompu. Il est recommandé aux patients d'éviter la lumière vive et directe du soleil pendant leur traitement par le voriconazole (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables ci-après sont survenus chez < 2 % de tous les patients traités par le voriconazole dans l'ensemble des études thérapeutiques (N = 1655). La liste qui suit comprend les effets qui ne peuvent être considérés hors de tout doute comme indépendants du voriconazole ou qui peuvent aider le médecin à mieux évaluer le risque auquel les patients sont exposés. Cette liste ne comprend pas les effets présentés au tableau 4 ni tous ceux qui ont été signalés dans le cadre du programme clinique sur le voriconazole.

**Organisme entier :** Distension abdominale, douleur abdominale, douleur au point d'injection, réaction allergique, réaction anaphylactoïde (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)), ascite, asthénie, dorsalgie, douleur thoracique, cellulite, œdème, œdème du visage, douleur au flanc, syndrome grippal, réaction du greffon contre l'hôte, granulome, infection, infection bactérienne, infection fongique, infection ou inflammation au point d'injection, atteinte des muqueuses, insuffisance multiviscérale, douleur, douleur pelvienne, péritonite, septicémie, douleur rétrosternale.

**Système cardiovasculaire :** Un cas de fibrillation ventriculaire d'issue mortelle et de rares cas de torsades de pointes ont été signalés dans lesquels la possibilité d'un lien de cause à effet avec le voriconazole n'a pu être écartée.

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

**Appareil digestif :** Anorexie, chéilite, cholécystite, cholélithiase, constipation, diarrhée, xérostomie, ulcère duodéal perforant, duodénite, dyspepsie, dysphagie, ulcère œsophagien, œsophagite, flatulence, gastro-entérite, hémorragie gastro-intestinale, hausse de la GGT et de la LDH, gingivite, glossite, hémorragie gingivale, hyperplasie gingivale, hématémèse, coma hépatique, insuffisance hépatique, hépatite, perforation intestinale, ulcère intestinal, ictère, hépatomégalie, méléna, ulcération buccale, pancréatite, hypertrophie des glandes parotides, parodontite, proctite, colite pseudomembraneuse, troubles rectaux, hémorragie rectale, ulcères d'estomac, stomatite, œdème de la langue.

**Système endocrinien :** Insuffisance corticosurrénalienne, diabète insipide, hyperthyroïdie, hypothyroïdie.

**Systèmes hématopoïétique et lymphatique :** Agranulocytose, anémie (macrocytaire, mégaloblastique, microcytaire, normocytaire), anémie aplasique, anémie hémolytique, augmentation du temps de saignement, cyanose, coagulation intravasculaire disséminée, ecchymoses, éosinophilie, hypervolhémie, leucopénie, lymphadénopathie, lymphangite, aplasie médullaire, pancytopenie, pétéchie, purpura, splénomégalie, thrombocytopenie, purpura thrombocytopenique thrombotique.

**Métabolisme et nutrition :** Albuminurie, hausse de l'azote uréique du sang, hausse de la créatine phosphokinase, œdème, diminution de la tolérance au glucose, hypercalcémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hypermagnésémie, hypernatrémie, hyperuricémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, œdème périphérique, urémie.

**Appareil locomoteur :** Arthralgie, arthrite, nécrose osseuse, douleur osseuse, crampes dans les jambes, myalgie, myasthénie, myopathie, ostéomalacie, ostéoporose.

**Système nerveux** : Rêves étranges, syndrome cérébral aigu, agitation, acathisie, amnésie, anxiété, ataxie, œdème cérébral, coma, confusion, convulsions, délire, démence, dépersonnalisation, dépression, diplopie, étourdissements, encéphalite, encéphalopathie, euphorie, syndrome extrapyramidal, crises tonico-cloniques, syndrome de Guillain-Barré, hypertonie, hypoesthésie, insomnie, hypertension intracrânienne, diminution de la libido, névralgie, neuropathie, nystagmus, crise oculogyre, paresthésie, psychose, somnolence, idéation suicidaire, tremblements, vertige.

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

**Peau et annexes cutanées** : Alopécie, œdème de Quincke, dermatite de contact, lupus érythémateux discoïde, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS), eczéma, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, éruption médicamenteuse fixe, furonculose, herpès, éruption maculopapuleuse, mélanose, réaction cutanée de photosensibilité, psoriasis, prurit, pseudoporphyrie, changement de couleur de la peau, troubles cutanés, xérodermie, sudation, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, urticaire.

**Sens** : Troubles de l'accommodation, blépharite, daltonisme, conjonctivite, opacités cornéennes, surdité, otalgie, douleur oculaire, hémorragie oculaire, hypoacousie, xérophtalmie, kératite, kératoconjonctivite, mydriase, cécité nocturne, atrophie optique, névrite optique, otite externe, œdème papillaire, hémorragie rétinienne, rétinite, sclérite, agueusie, dysgueusie, acouphène, uvéite, anomalie du champ visuel.

**Appareil génito-urinaire** : Anurie, grossesse anembryonnaire, diminution de la clairance de la créatinine, dysménorrhée, dysurie, épидидymite, glycosurie, cystite hémorragique, hématurie, hydronéphrose, impuissance, douleur rénale, nécrose tubulaire rénale, métrorragie, néphrite, néphrose, oligurie, œdème du scrotum, incontinence urinaire, rétention urinaire, infection des voies urinaires, hémorragie utérine, hémorragie vaginale.

#### **8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

La fréquence globale de taux anormaux de transaminases d'importance clinique observée chez les patients traités par le voriconazole dans l'ensemble des études thérapeutiques a été de 12,4 % (206/1655). Il se peut que la hausse de la fréquence des résultats anormaux de l'exploration fonctionnelle hépatique soit associée à des concentrations plasmatiques et/ou à des doses élevées. Dans la plupart des cas, les anomalies se sont normalisées sans modification de la dose, ou encore après un ajustement posologique ou l'arrêt du traitement.

**Des cas peu fréquents de réactions hépatiques graves (comprenant l'hépatite clinique, la cholestase et l'insuffisance hépatique fulminante, parfois mortelles) ont été observés durant le traitement par le voriconazole lors des essais cliniques.** Ces réactions ont surtout été observées chez des patients atteints d'autres maladies sous-jacentes graves (hémopathies malignes en particulier). Diverses réactions hépatiques, dont l'hépatite et l'ictère, ont été signalées chez des patients qui ne présentaient aucun autre facteur de risque identifiable. Le dysfonctionnement hépatique a généralement été réversible à l'arrêt du traitement.

Des épreuves de la fonction hépatique doivent être effectuées au début et au cours du traitement par le voriconazole. En cas de résultats anormaux, il faut suivre les patients de près, afin de déceler toute atteinte hépatique plus grave. La prise en charge des patients doit comprendre une évaluation de la fonction hépatique (exploration fonctionnelle hépatique et bilirubinémie plus particulièrement). L'arrêt du traitement doit être envisagé si le patient vient à présenter des signes et symptômes cliniques d'affection hépatique pouvant être attribuables au voriconazole (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients gravement malades recevant du voriconazole. Il y a de bonnes chances que les patients traités par le voriconazole reçoivent également des agents néphrotoxiques et soient atteints d'affections concomitantes susceptibles d'altérer la fonction rénale. On recommande de surveiller les signes d'anomalies de la fonction rénale en effectuant des épreuves de laboratoire comprenant particulièrement la mesure de la créatinine sérique.

Les tableaux 5, 6 et 7 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, dans laquelle les patients, après répartition aléatoire, ont reçu soit du voriconazole soit du fluconazole par voie orale, portait sur une autre indication que l'aspergillose invasive chez des sujets immunodéprimés. Dans le cadre du protocole 307/602, des patients atteints d'une aspergillose invasive confirmée ou probable ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement, l'un devant recevoir du voriconazole, l'autre de l'amphotéricine B. Dans l'étude 608, des patients atteints de candidémie ont reçu, après répartition aléatoire, les uns du voriconazole, les autres de l'amphotéricine B, suivie de fluconazole.

**Tableau 5 — Protocole 305 – Anomalies cliniquement significatives des épreuves de laboratoire**

	Critère*	VORICONAZOLE n/N (%)	FLUCONAZOLE n/N (%)
Bilirubine totale	> 1,5 × LSN	8/185 (4,3)	7/186 (3,8)

ASAT	> 3,0 × LSN	38/187 (20,3)	15/186 (8,1)
ALAT	> 3,0 × LSN	20/187 (10,7)	12/186 (6,5)
Phosphatase alcaline	> 3,0 × 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 pendant le traitement à l'étude lors de l'épreuve de laboratoire en question.

LSN : limite supérieure de la normale.

**Tableau 6 — Protocole 307/602 – Anomalies cliniquement significatives des épreuves de laboratoire**

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

\* Sans égard à la valeur initiale.

\*\* Amphotéricine B, suivie d'un autre traitement 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 pendant le traitement à l'étude lors de l'épreuve de laboratoire en question.

LSN : limite supérieure de la normale.

LIN : limite inférieure de la normale.

**Tableau 7 — Protocole 608 – Anomalies cliniquement significatives des épreuves de laboratoire**

	Critère*	VORICONAZOLE n/N (%)	AMPHOTÉRICINE B suivie de FLUCONAZOLE n/N (%)
Bilirubine totale	> 1,5 × LSN	50/261 (19,2)	31/115 (27,0)
ASAT	> 3,0 × LSN	40/261 (15,3)	16/116 (13,8)
ALAT	> 3,0 × LSN	22/261 (8,4)	15/116 (12,9)
Phosphatase alcaline	> 3,0 × LSN	59/261 (22,6)	26/115 (22,6)
Créatinine	> 1,3 × LSN	39/260 (15,0)	32/118 (27,1)
Potassium	< 0,9 × 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 pendant le traitement à l'étude lors de l'épreuve de laboratoire en question.

LSN : limite supérieure de la normale.

LIN : limite inférieure de la normale.

### **8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, des cas d'hypoglycémie grave ont été observés chez des patients recevant du voriconazole et du glipizide (*voir* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

De rares cas d'arythmies (y compris des arythmies ventriculaires comme les torsades de pointes), d'arrêt cardiaque et de mort subite ont également été signalés durant la période de pharmacovigilance chez des patients ayant reçu du 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* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des comptes rendus de pharmacovigilance font état de cas de pancréatite chez des enfants (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Quelques comptes rendus de pharmacovigilance, peu nombreux, font état d'une perte de la vue (comprenant la diminution de l'acuité visuelle et le rétrécissement du champ visuel) où la possibilité d'un lien 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* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des cas d'effets indésirables persistants d'ordre visuel ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des cas d'hyponatrémie et de rares cas de neuropathie périphérique ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance.

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas de carcinome épidermoïde (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a observé une augmentation du risque de toxicité cutanée en cas d'emploi concomitant de Teva-Voriconazole et de méthotrexate, un médicament associé à un phénomène de rappel après exposition aux UV (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

Médicaments contre-indiqués : pimozide, quinidine, carbamazépine, barbituriques à longue durée d'action, éfavirenz (dose de 400 mg 1 f.p.j. ou plus), alcaloïdes de l'ergot, rifabutine, rifampicine, naloxéfol, ivabradine, ritonavir (forte dose), millepertuis, sirolimus, vénétoclax, eszopiclone (chez les patients de 65 ans et plus), lovastatine, simvastatine, triazolam, midazolam par voie orale, tolvaptan et lurasidone (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Médicaments dont l'emploi concomitant est à éviter : évérolimus, fluconazole, lemborexant et ritonavir (faibles doses) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Médicaments dont l'emploi concomitant commande un ajustement posologique du voriconazole : phénytoïne et éfavirenz (dose de 300 mg 1 f.p.j.) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#) *ci-dessous*).

Médicaments dont l'emploi concomitant commande que l'on songe à réduire la dose au début du traitement concomitant et que l'on surveille de près les concentrations pendant le traitement : cyclosporine et tacrolimus (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#) *ci-dessous*).

Médicaments dont l'emploi concomitant commande une réduction de la posologie et/ou une surveillance étroite des effets indésirables durant le traitement : anticoagulants (warfarine et autres anticoagulants coumariniques oraux), 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 et à longue durées d'action, statines, sulfonyleurées, alcaloïdes de la pervenche, eszopiclone (chez les adultes de moins de 65 ans), glasdégib, inhibiteurs de tyrosine kinase métabolisés et trétinoïne (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#) *ci-dessous*).

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

#### Possibilité que d'autres médicaments influencent le voriconazole

Le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>. *In vitro*, le voriconazole a une affinité 100 fois plus faible pour le CYP3A4 que pour le CYP2C9 et le CYP2C19. Les agents qui inhibent ces isoenzymes peuvent accroître la concentration plasmatique de voriconazole, et ceux qui les induisent peuvent l'abaisser.

#### Possibilité que le voriconazole influence d'autres médicaments

Le voriconazole inhibe l'activité des isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>. Par conséquent, le voriconazole risque d'accroître les concentrations

plasmatiques des médicaments métabolisés par ces isoenzymes, en particulier les substances métabolisées par le CYP3A4 puisque le voriconazole est un inhibiteur puissant du CYP3A4 (bien que l'augmentation de l'aire sous la courbe [ASC] dépende du substrat). Chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19, l'élimination pourrait reposer davantage sur le CYP3A4.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les comportements individuels n'ont pas été établies.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions entre le voriconazole et d'autres médicaments sont énumérées dans le tableau 8. La direction des flèches, pour les paramètres pharmacocinétiques, indique si le rapport des moyennes géométriques se situe à l'intérieur ( $\leftrightarrow$ ), sous ( $\downarrow$ ), ou au-dessus ( $\uparrow$ ) des limites de 80 % – 125 % de l'intervalle de confiance à 90 %. L'astérisque (\*) indique une interaction réciproque.  $AST_t$ ,  $ASC_t$  et  $ASC_{0-\infty}$  représentent l'aire sous la courbe correspondant à l'intervalle posologique, l'aire sous la courbe depuis  $t = 0$  jusqu'à une mesure détectable et enfin l'aire sous la courbe depuis  $t = 0$  jusqu'à l'infini.

Les interactions sont présentées dans l'ordre suivant : interactions contre-indiquant l'emploi concomitant; interactions commandant un ajustement posologique et une surveillance étroite des paramètres cliniques et/ou biologiques; interactions n'ayant pas de portée pharmacocinétique importante mais pouvant présenter un intérêt clinique dans le champ thérapeutique en question.

À moins d'indications contraires, les études d'interactions médicamenteuses ont été menées chez des adultes en bonne santé de sexe masculin ayant reçu des doses orales multiples de 200 mg 2 fois par jour de voriconazole jusqu'à l'état d'équilibre. Ces résultats demeurent pertinents pour d'autres populations et voies d'administration.

**Tableau 8 — Sommaire des interactions entre le voriconazole et d'autres médicaments**

Médicament [ <i>Mécanisme de l'interaction</i> ]	Interaction Variations de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration concomitante
Pimozide, quinidine et ivabradine [ <i>substrats du CYP3A4</i> ]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces agents peut entraîner une prolongation de l'intervalle QTc et	<b>Contre-indiquée</b>

Médicament [ <i>Mécanisme de l'interaction</i> ]	Interaction Variations de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration concomitante
	de rares cas de torsades de pointes.	
Carbamazépine et barbituriques à action prolongée (incluant, sans s'y limiter, le phénobarbital et le méphobarbital) [ <i>inducteurs puissants du CYP<sub>450</sub></i> ]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, la carbamazépine et les barbituriques à action prolongée sont susceptibles d'entraîner une diminution importante des concentrations plasmatiques du voriconazole.	<b>Contre-indiquée</b>
Éfavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) [inducteur du CYP <sub>450</sub> ; inhibiteur et substrat du CYP3A4]  Éfavirenz à 400 mg 1 f.p.j., en concomitance avec le voriconazole à 200 mg 2 f.p.j.*  Éfavirenz à 300 mg 1 f.p.j., en concomitance avec le voriconazole à 400 mg 2 f.p.j.*	Éfavirenz : C <sub>max</sub> ↑ 38 % Éfavirenz : ASC <sub>t</sub> ↑ 44 %  Voriconazole : C <sub>max</sub> ↓ 61 % Voriconazole : ASC <sub>t</sub> ↓ 77 %  Par comparaison avec l'administration de 600 mg 1 f.p.j. d'éfavirenz, Éfavirenz : C <sub>max</sub> ↔ Éfavirenz : ASC <sub>t</sub> ↑ 17 %  Par comparaison avec l'administration de 200 mg 2 f.p.j. de voriconazole  Voriconazole : C <sub>max</sub> ↑ 23 % Voriconazole : ASC <sub>t</sub> ↓ 7 %	L'administration concomitante de voriconazole à la dose usuelle et d'éfavirenz à 400 mg 1 f.p.j. ou plus est <b>contre-indiquée</b> , car elle donne lieu à une importante diminution de l'exposition au voriconazole.  Le voriconazole peut cependant être administré en concomitance avec l'éfavirenz à condition que la dose d'entretien du voriconazole soit augmentée à 400 mg 2 f.p.j. et que la dose d'éfavirenz soit réduite à 300 mg 1 f.p.j. Une fois le traitement par le voriconazole terminé, la dose d'éfavirenz doit retourner à sa valeur initiale.
Autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (incluant, sans s'y limiter, la delavirdine et la névirapine)* [substrats et inhibiteurs du CYP3A4 ou inducteurs du CYP <sub>450</sub> ]	N'a fait l'objet d'aucune étude clinique. Les études <i>in vitro</i> montrent que les INNTI peuvent inhiber le métabolisme du voriconazole et que, réciproquement, le voriconazole peut inhiber le métabolisme des INNTI.  Les effets de l'éfavirenz sur le voriconazole suggèrent que le métabolisme du voriconazole peut être induit par un INNTI.	Surveiller de près l'apparition d'effets toxiques et/ou l'absence d'efficacité; un ajustement posologique peut être nécessaire.
Alcaloïdes de l'ergot (incluant, sans s'y limiter, la dihydroergotamine) [ <i>substrats du CYP3A4</i> ]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole est susceptible de faire augmenter les	<b>Contre-indiquée</b>

Médicament [ <i>Mécanisme de l'interaction</i> ]	Interaction Variations de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration concomitante
	concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot et de mener ainsi à l'ergotisme.	
Lurasidone [substrat du CYP3A4]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole est susceptible d'entraîner une augmentation significative de la concentration plasmatique de lurasidone.	<b>Contre-indiquée</b>
Rifabutine [ <i>inducteur puissant du CYP<sub>450</sub></i> ]  300 1 f.p.j.    300 1 f.p.j. (en concomitance avec 400 mg 2 f.p.j. de voriconazole)*	Voriconazole : C <sub>max</sub> ↓ 69 % Voriconazole : ASC <sub>τ</sub> ↓ 78 %  Rifabutine : C <sub>max</sub> ↑ 195 % Rifabutine : ASC <sub>τ</sub> ↑ 331 %  Par comparaison avec l'administration de 200 mg 2 f.p.j. de voriconazole  Voriconazole : C <sub>max</sub> ↑ 104 % Voriconazole : ASC <sub>τ</sub> ↑ 87 %	<b>Contre-indiquée</b> en raison de la diminution importante de l'exposition au voriconazole durant l'administration concomitante.
Rifampicine (600 mg 1 f.p.j.) [ <i>inducteur puissant du CYP<sub>450</sub></i> ]	Voriconazole : C <sub>max</sub> ↓ 93 % Voriconazole : ASC <sub>τ</sub> ↓ 96 %	<b>Contre-indiquée</b> en raison de la diminution importante de l'exposition au voriconazole durant l'administration concomitante.
Ritonavir (inhibiteur de la protéase) [ <i>inducteur puissant du CYP<sub>450</sub>; inhibiteur et substrat du CYP3A4</i> ]  Dose élevée (400 mg 2 f.p.j.)    Dose faible (100 mg 2 f.p.j.)*	Ritonavir : C <sub>max</sub> et ASC <sub>τ</sub> ↔ Voriconazole : C <sub>max</sub> ↓ 66 % Voriconazole : ASC <sub>τ</sub> ↓ 82 %  Ritonavir : C <sub>max</sub> ↓ 25 % Ritonavir : ASC <sub>τ</sub> ↓ 13 % Voriconazole : C <sub>max</sub> ↓ 24 % Voriconazole : ASC <sub>τ</sub> ↓ 39 %	L'administration concomitante de voriconazole et de fortes doses de ritonavir (≥ 400 mg 2 f.p.j.) est <b>contre-indiquée</b> en raison de la diminution importante de l'exposition au voriconazole.  L'administration concomitante de voriconazole et de faibles doses de ritonavir (100 mg 2 f.p.j.) doit être évitée, à moins que le rapport avantages/risques ne justifie l'emploi du voriconazole.
Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (incluant, sans s'y limiter, l'atazanavir, l'amprénavir, le darunavir, le lopinavir, le nelfinavir et	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, l'ajout d'une faible dose (100 mg 2 f.p.j.) de ritonavir pourrait entraîner une diminution	À moins que le rapport avantages/risques ne justifie l'emploi du voriconazole, l'administration concomitante de

Médicament [ <i>Mécanisme de l'interaction</i> ]	Interaction Variations de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration concomitante
le saquinavir)* [substrats et inhibiteurs du CYP3A4] <u>renforcés par une faible dose de ritonavir, soit 100 mg 2 f.p.j.</u>	des taux de voriconazole.	voriconazole et d'inhibiteurs de la protéase renforcés par de faibles doses de ritonavir (100 mg 2 f.p.j.) doit être évitée, car l'administration de faibles doses de ritonavir peut entraîner une diminution de l'exposition au voriconazole.
Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (p.ex., atazanavir, amprénavir, darunavir, lopinavir, nelfinavir et saquinavir)* [substrats et inhibiteurs du CYP3A4]	N'a fait l'objet d'aucune étude clinique. Les études <i>in vitro</i> montrent que le voriconazole peut inhiber le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH (amprénavir, nelfinavir, saquinavir) et que le métabolisme du voriconazole peut également être inhibé par les inhibiteurs de la protéase du VIH.  Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole risque d'inhiber le métabolisme d'autres inhibiteurs de la protéase (atazanavir, darunavir, lopinavir), et le métabolisme du voriconazole risque aussi d'être inhibé par ces inhibiteurs de la protéase du VIH.	Surveiller de près l'apparition d'effets toxiques et/ou l'absence d'efficacité; un ajustement posologique peut être nécessaire.
Millepertuis [ <i>inducteur du CYP<sub>450</sub>; inducteur de la glycoprotéine P</i> ]  300 mg 3 f.p.j. (en concomitance avec une dose unique de 400 mg de voriconazole)	Une étude indépendante a fait état d'une ↓ 59 % de l'ASC <sub>∞</sub> du voriconazole.	<b>Contre-indiquée</b> en raison de la diminution importante de l'exposition au voriconazole durant l'administration concomitante.
Évérolimus [ <i>substrat du CYP3A4, substrat de la glycoprotéine P</i> ]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole est susceptible d'entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques de l'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.
Vénétoclax [ <i>substrat du CYP3A4</i> ]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole est susceptible d'entraîner une augmentation significative de la concentration plasmatique de vénétoclax.	L'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, comme le voriconazole et le vénétoclax, peut accroître le risque de syndrome de lyse tumorale lors de l'amorce et de la phase d'augmentation

Médicament [ <i>Mécanisme de l'interaction</i> ]	Interaction Variations de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration concomitante
		posologique de ces agents ( <i>voir 2 CONTRE-INDICATIONS</i> ). Chez les patients qui ont terminé la phase d'augmentation posologique et qui prennent une dose quotidienne stable de vénétoclax, il convient de réduire la dose de vénétoclax à 100 mg ou moins, de la façon décrite dans la monographie de VENCLEXTA. Une surveillance étroite de l'apparition de signes de toxicité est recommandée.
Naloxéfol [ <i>substrat du CYP3A4</i> ]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole est susceptible d'entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques du naloxéfol.	L'administration concomitante de voriconazole et de naloxéfol est <b>contre-indiquée</b> .
Fluconazole (200 mg 1 f.p.j.) [ <i>inhibiteur du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4</i> ]	Voriconazole : $C_{max}$ ↑ 57 % Voriconazole : $ASC_{\tau}$ ↑ 79 %  Fluconazole : $C_{max}$ non évaluée Fluconazole : $ASC_{\tau}$ non évaluée	On n'a pas établi dans quelle mesure il faudrait réduire la dose et/ou la fréquence d'administration du voriconazole et du fluconazole pour éliminer cet effet. On recommande de surveiller les signes d'effets indésirables associés au voriconazole en cas d'utilisation séquentielle de cet agent après l'administration de fluconazole.
Phénytoïne [ <i>substrat du CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450</i> ]  300 mg 1 f.p.j.      300 mg 1 f.p.j. (en concomitance avec 400 mg 2 f.p.j. de voriconazole)*	Voriconazole : $C_{max}$ ↓ 49 % Voriconazole : $ASC_{\tau}$ ↓ 69 %  Phénytoïne : $C_{max}$ ↑ 67 % Phénytoïne : $ASC_{\tau}$ ↑ 81 %  Par comparaison avec l'administration de 200 mg 2 f.p.j. de voriconazole,  Voriconazole : $C_{max}$ ↑ 34 % Voriconazole : $ASC_{\tau}$ ↑ 39 %	L'utilisation concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée, à moins que les avantages ne surpassent les risques. On recommande de surveiller attentivement les concentrations plasmatiques de phénytoïne.  La phénytoïne peut être administrée en concomitance avec le voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg par voie i.v. 2 f.p.j. ou si elle est portée de 200 mg 2 f.p.j. par voie orale à

Médicament [ <i>Mécanisme de l'interaction</i> ]	Interaction Variations de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration concomitante
		400 mg 2 f.p.j. par voie orale (de 100 mg 2 f.p.j. par voie orale à 200 mg 2 f.p.j. par voie orale chez les moins de 40 kg).
Létermovir [ <i>inducteur du CYP2C9 et du CYP2C19</i> ]	Voriconazole : $C_{max}$ ↓ 39 % Voriconazole : $ASC_{0-12}$ ↓ 44 % Voriconazole : $C_{12}$ ↓ 51 %	Si l'administration concomitante ne peut être évitée, surveiller les signes de perte d'efficacité du voriconazole.
Lemborexant [ <i>substrat du CYP3A4</i> ]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole est susceptible d'accroître la concentration plasmatique du lemborexant.	L'utilisation concomitante du voriconazole et du lemborexant devrait être évitée.
Glasdégib [ <i>substrat du CYP3A4</i> ]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole est susceptible d'accroître la concentration plasmatique de glasdégib et d'augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc.	Chez les patients sous glasdégib, envisager le recours à un agent qui n'est pas un inhibiteur puissant du CYP3A4 plutôt qu'au voriconazole. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut assurer une surveillance étroite en raison du risque accru d'effets indésirables, notamment un allongement de l'intervalle QTc.
Inhibiteurs de tyrosine kinase (incluant, sans s'y limiter, l'axitinib, le bosutinib, le cabozantinib, le cériatinib, le cobimétinib, le dabrafénib, le dasatinib, le nilotinib, le sunitinib, l'ibrutinib et le ribociclib) [ <i>substrats du CYP3A4</i> ]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole pourrait faire augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de tyrosine kinase métabolisés par le CYP3A4.	Si l'administration concomitante ne peut être évitée, une diminution de la dose de l'inhibiteur de tyrosine kinase est recommandée, de même qu'une surveillance clinique étroite du patient.
Anticoagulants  Warfarine (dose unique de 30 mg, en concomitance avec 300 mg 2 f.p.j. de voriconazole)  [ <i>substrat du CYP2C9</i> ]  Autres anticoagulants coumariniques oraux (incluant, sans s'y limiter, la phenprocoumone et l'acénocoumarol) [ <i>substrats du CYP2C9 et du CYP3A4</i> ]	L'administration concomitante de voriconazole (300 mg 2 f.p.j.) et de warfarine (dose unique de 30 mg) entraîne une augmentation de 93 % du temps de Quick maximal. L'augmentation maximale du temps de Quick correspondait à une hausse d'environ 2 fois.  Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole peut entraîner une augmentation de la concentration des anticoagulants coumariniques, interactions se soldant par un allongement du temps de Quick.	On recommande de surveiller de près le temps de Quick ainsi que les autres paramètres pertinents de la coagulation et d'ajuster la dose d'anticoagulants en conséquence.

Médicament [Mécanisme de l'interaction]	Interaction Variations de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration concomitante
Ivacaftor [substrat du CYP3A4]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'ivacaftor et, par conséquent, d'en accroître les effets indésirables.	Une diminution de la dose d'ivacaftor est recommandée.
Eszopiclone [substrat du CYP3A4]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole est susceptible d'accroître les concentrations plasmatiques d'eszopiclone et d'accentuer l'effet sédatif de cet agent.	L'administration concomitante de voriconazole et d'eszopiclone est <b>contre-indiquée</b> chez les patients de 65 ans et plus. Une diminution de la dose d'eszopiclone est recommandée chez les patients de moins de 65 ans.
Benzodiazépines [substrats du CYP3A4]  Triazolam et midazolam par voie orale  Midazolam (dose unique de 0,5 mg/kg par voie i.v.)  Midazolam (dose unique de 7,5 mg par voie orale)  Autres benzodiazépines (p. ex. alprazolam)	Midazolam ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 3,7 fois  Midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3,8 fois Midazolam ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 10,3 fois  Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques des benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 et d'en prolonger ainsi les effets sédatifs.	L'administration concomitante de voriconazole et de midazolam par voie orale ou de triazolam est <b>contre-indiquée</b> . Si l'administration concomitante de voriconazole et de ces benzodiazépines ne peut être évitée, il est recommandé de réduire la dose de la benzodiazépine et d'assurer au besoin une surveillance clinique visant à déceler tout effet indésirable ou toxique, notamment une sédation prolongée.
Tolvaptan [substrat du CYP3A]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée en clinique, le voriconazole est susceptible d'entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques de tolvaptan.	L'administration concomitante de tolvaptan et de voriconazole est <b>contre-indiquée</b> .
Bloqueurs des canaux calciques [substrats du CYP3A4]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée en clinique, le voriconazole, a-t-on montré, inhibe le métabolisme de la félodipine <i>in vitro</i> (microsomes hépatiques humains). Le voriconazole peut donc faire augmenter les concentrations plasmatiques des	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

Médicament [Mécanisme de l'interaction]	Interaction Variations de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration concomitante
	bloqueurs des canaux calciques qui sont métabolisés par le CYP3A4.	calciques.
Immunodépresseurs [substrats du CYP3A4]  Sirolimus (dose unique de 2 mg)  Cyclosporine (chez les greffés du rein stables sous traitement chronique par la cyclosporine)  Tacrolimus (dose unique de 0,1 mg/kg)	Selon une étude indépendante : Sirolimus : $C_{max}$ ↑ 6,6 fois Sirolimus : $ASC_{0-\infty}$ ↑ 11 fois  Cyclosporine : $C_{max}$ ↑ 13 % Cyclosporine : $ASC_{\tau}$ ↑ 70 %  Tacrolimus : $C_{max}$ ↑ 117 % Tacrolimus : $ASC_{\tau}$ ↑ 221 %	L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est <b>contre-indiquée</b> , car elle entraîne une importante augmentation de l'exposition au sirolimus.  On recommande de réduire de moitié la dose de cyclosporine et d'en surveiller les taux de près au moment où commence l'administration du voriconazole chez les patients déjà sous cyclosporine. L'augmentation des taux de cyclosporine a été associée à des cas de néphrotoxicité. <u>Les taux de cyclosporine doivent être surveillés de près lorsque l'administration du voriconazole prend fin et, au besoin, la dose doit être augmentée.</u>  On recommande de réduire du tiers la dose de tacrolimus et d'en surveiller les taux de près au moment où commence l'administration du voriconazole chez les patients déjà sous tacrolimus. L'augmentation des taux de tacrolimus a été associée à des cas de néphrotoxicité. <u>Les taux de tacrolimus doivent être surveillés de près lorsque l'administration du voriconazole prend fin et, au besoin, la dose doit être augmentée.</u>
Opiacés à action prolongée [substrats du CYP3A4]  Oxycodone (dose unique de 10 mg)	Selon une étude indépendante : Oxycodone : $C_{max}$ ↑ 1,7 fois Oxycodone : $ASC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 fois	Songer à réduire la dose d'oxycodone et des autres opiacés à action prolongée métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. l'hydrocodone). Une surveillance fréquente des effets indésirables associés aux opiacés peut être nécessaire.
Méthadone (32-100 mg 1 f.p.j.)		On recommande de surveiller

Médicament [ <i>Mécanisme de l'interaction</i> ]	Interaction Variations de la moyenne géométrique (%)	Recommandations concernant l'administration concomitante
<i>[substrat du CYP3A4]</i>	R-méthadone (active) : C <sub>max</sub> ↑ 31 % R-méthadone (active) : ASC <sub>τ</sub> ↑ 47 % S-méthadone : C <sub>max</sub> ↑ 65 % S-méthadone : ASC <sub>τ</sub> ↑ 103 %	fréquemment les signes d'effets indésirables et de toxicité liés à la méthadone, y compris la prolongation de l'intervalle QT. Une réduction de la dose de méthadone peut s'avérer nécessaire.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) <i>[substrats du CYP2C9]</i>  Ibuprofène (dose unique de 400 mg)  Diclofénac (dose unique de 50 mg)	S-Ibuprofène : C <sub>max</sub> ↑ 20 % S-Ibuprofène : ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 100 %  Diclofénac : C <sub>max</sub> ↑ 114 % Diclofénac : ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 78 %	On recommande de surveiller fréquemment les signes d'effets indésirables et de toxicité liés aux AINS. Une réduction de la dose des AINS peut s'avérer nécessaire.
Oméprazole (40 mg 1 f.p.j.)* <i>[inhibiteur du CYP2C19; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4]</i>	Oméprazole : C <sub>max</sub> ↑ 116 % Oméprazole : ASC <sub>τ</sub> ↑ 280 %  Voriconazole : C <sub>max</sub> ↑ 15 % Voriconazole : ASC <sub>τ</sub> ↑ 41 %  Le voriconazole pourrait également inhiber le métabolisme des autres inhibiteurs de la pompe à protons qui sont des substrats du CYP2C19, entraînant ainsi une augmentation de leurs concentrations plasmatiques.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour le voriconazole.  Si la dose d'oméprazole que reçoit le patient est de 40 mg ou plus, on recommande de la réduire de moitié lorsque commence l'administration du voriconazole.
Contraceptifs oraux* <i>[substrats du CYP3A4; inhibiteurs du CYP2C19]</i>  Norethistérone/éthinyloestradiol (1 mg/0,035 mg 1 f.p.j.)	Éthinyloestradiol : C <sub>max</sub> ↑ 36 % Éthinyloestradiol : ASC <sub>τ</sub> ↑ 61 %  Norethistérone : C <sub>max</sub> ↑ 15 % Norethistérone : ASC <sub>τ</sub> ↑ 53 %  Voriconazole : C <sub>max</sub> ↑ 14 % Voriconazole : ASC <sub>τ</sub> ↑ 46 %	On recommande de surveiller les signes d'effets indésirables des contraceptifs oraux en sus de ceux du voriconazole.
Opiacés à courte durée d'action <i>[substrats du CYP3A4]</i>  Alfentanil (dose unique de 20 µg/kg, en concomitance avec de la naloxone)  Fentanyl (dose unique de 5 µg/kg)	Selon une étude indépendante : Alfentanil : ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 6 fois  Selon une étude indépendante : Fentanyl : ASC <sub>0-∞</sub> ↑ 1,34 fois	On recommande d'envisager de réduire la dose d'alfentanil, de fentanyl et des autres opiacés de structure semblable à celle de l'alfentanil et qui sont métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. le sufentanil). On recommande d'assurer une surveillance fréquente et prolongée du patient, afin de déceler tout signe de dépression respiratoire

<b>Médicament [Mécanisme de l'interaction]</b>	<b>Interaction Variations de la moyenne géométrique (%)</b>	<b>Recommandations concernant l'administration concomitante</b>
		ou d'autres effets indésirables associés aux opiacés.
Lovastatine et simvastatine [substrats du CYP3A4]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole est susceptible d'accroître les concentrations plasmatiques des statines métabolisées par le CYP3A4 et d'entraîner une rhabdomyolyse.	<b>Contre-indiquées</b>
Atorvastatine [substrat du CYP3A4]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole est susceptible d'accroître les concentrations plasmatiques des statines métabolisées par le CYP3A4 et d'entraîner une rhabdomyolyse.	Si l'administration concomitante de voriconazole et d'atorvastatine ne peut être évitée, la dose d'atorvastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour. Il faut demeurer à l'affût de signes et de symptômes d'effets indésirables associés aux statines, comme la myopathie et la rhabdomyolyse.
Sulfonylurées (incluant, sans s'y limiter, le tolbutamide, le glipizide et le glyburide)  [substrats du CYP2C9]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole risque de provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des sulfonylurées, causant ainsi une hypoglycémie.	On recommande de surveiller la glycémie de près. Il est également recommandé d'envisager une réduction de la posologie des sulfonylurées.
Alcaloïdes de la pervenche (incluant, sans s'y limiter, la vincristine et la vinblastine) [substrats du CYP3A4]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole est susceptible de provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des alcaloïdes de la pervenche, entraînant ainsi une neurotoxicité.	On recommande d'envisager une réduction de la posologie des alcaloïdes de la pervenche.
Trétinoïne [substrat du CYP3A4]	Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée, le voriconazole pourrait accroître la concentration plasmatique de trétinoïne et augmenter le risque d'effets indésirables (syndrome d'hypertension crânienne bénigne, hypercalcémie).	Un ajustement de la dose de trétinoïne est recommandé pendant et après un traitement par le voriconazole.
Cimétidine (400 mg 2 f.p.j.) [inhibiteur non spécifique du CYP <sub>450</sub> et augmente le pH gastrique]	Voriconazole : C <sub>max</sub> ↑ 18 % Voriconazole : ASC <sub>t</sub> ↑ 23 %	Aucun ajustement posologique
Digoxine (0,25 mg 1 f.p.j.) [substrat de la glycoprotéine P]	Digoxine : C <sub>max</sub> ↔ Digoxine : ASC <sub>t</sub> ↔	Aucun ajustement posologique
Indinavir (inhibiteur de la protéase)  (800 mg 3 f.p.j.)	Indinavir : C <sub>max</sub> ↔ Indinavir : ASC <sub>t</sub> ↔	Aucun ajustement posologique

<b>Médicament</b> <i>[Mécanisme de l'interaction]</i>	<b>Interaction</b> <b>Variations de la moyenne géométrique (%)</b>	<b>Recommandations concernant l'administration concomitante</b>
<i>[inhibiteur et substrat du CYP3A4]</i>	Voriconazole : $C_{max}$ ↔ Voriconazole : $ASC_t$ ↔	
Macrolides antibiotiques  Érythromycine (1 g 2 f.p.j.) <i>[inhibiteur du CYP3A4]</i>  Azithromycine (500 mg 1 f.p.j.)	Voriconazole : $C_{max}$ et $ASC_t$ ↔  Voriconazole : $C_{max}$ et $ASC_t$ ↔  On ignore l'effet du voriconazole sur l'érythromycine et l'azithromycine.	Aucun ajustement posologique
Acide mycophénolique (dose unique de 1 g)  <i>[substrat de l'UDP-glucuronyl-transférase]</i>	Acide mycophénolique : $C_{max}$ ↔ Acide mycophénolique : $ASC_t$ ↔	Aucun ajustement posologique
Corticostéroïdes  Prednisolone (dose unique de 60 mg) <i>[substrat du CYP3A4]</i>	Prednisolone : $C_{max}$ ↑ 11 % Prednisolone : $ASC_{0-\infty}$ ↑ 34 %	Aucun ajustement posologique  Il faut être à l'affût de tout signe d'insuffisance corticosurrénalienne pendant et après un traitement par le voriconazole chez les patients ayant reçu en concomitance du voriconazole et des corticostéroïdes (dont ceux qui sont inhalés, comme le budésonide) sur une période prolongée.
Ranitidine (150 mg 2 f.p.j.) <i>[augmente le pH gastrique]</i>	Voriconazole : $C_{max}$ et $ASC_t$ ↔	Aucun ajustement posologique

L'astérisque (\*) indique une interaction réciproque.

### 9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

### 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

L'interaction entre le voriconazole et les plantes médicinales comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*) entraîne une réduction significative de la concentration plasmatique du voriconazole. Étant donné que l'emploi prolongé de millepertuis pourrait entraîner une diminution de l'exposition au voriconazole, l'utilisation concomitante de ces deux agents est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le voriconazole est un antifongique triazolé doté d'un large spectre d'action *in vitro* et d'une activité fongicide contre le genre *Aspergillus* et divers autres mycètes filamenteux (voir [15 MICROBIOLOGIE](#)). Le voriconazole agit principalement en inhibant la déméthylation des 14 $\alpha$ -stérols par le cytochrome P<sub>450</sub> des mycètes, étape essentielle à la biosynthèse de l'ergostérol. L'appauvrissement subséquent en stérols normaux est en corrélation avec l'accumulation de 14 $\alpha$ -méthylstérols dans les mycètes et pourrait être à l'origine des effets fongistatiques/fongicides du médicament.

### 10.2 Pharmacodynamie

#### Relations entre paramètres pharmacocinétiques et paramètres pharmacodynamiques

L'analyse des données pharmacocinétiques médianes provenant de 10 essais thérapeutiques montre que les concentrations plasmatiques moyenne et maximale 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. Aucune corrélation n'a été observée au terme de cette analyse entre les concentrations plasmatiques moyenne, maximale ou minimale de voriconazole et l'efficacité notée lors des études thérapeutiques.

Par contre, les analyses des liens entre les données pharmacocinétiques et les données pharmacodynamiques provenant des essais cliniques ont mis en évidence une corrélation positive entre les concentrations plasmatiques de voriconazole d'une part, et les résultats anormaux de l'exploration fonctionnelle hépatique et les troubles visuels d'autre part (voir [8 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). On ignore la portée clinique de cette variation. Aucun cas d'intervalle QTcF dépassant le seuil, potentiellement important sur le

plan clinique, de 500 ms n'a été observé. Une prolongation de 30 à 60 ms a été observée 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. Par comparaison, une prolongation du même ordre a été observée chez 12 des 75 sujets (16 %) ayant reçu 800 mg de kétoconazole et chez 1 des 76 sujets (1 %) ayant reçu le placebo. Aucun sujet n'a présenté de prolongation de l'intervalle QTcF supérieure à 60 ms. Aucun lien manifeste n'a été observé dans cette étude entre la concentration plasmatique de voriconazole et l'intervalle QTcF. On ignore quel effet l'administration de doses multiples de voriconazole exerce sur l'intervalle QTcF.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Caractéristiques pharmacocinétiques générales

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

La pharmacocinétique non linéaire du voriconazole s'explique par le fait que le métabolisme de cet agent est saturable. De plus, l'exposition augmente davantage que si elle était proportionnelle à la dose. En effet, on estime qu'en moyenne, l'exposition ( $ASC_T$ ) accuse une augmentation de 2,5 fois lorsque la dose orale est portée de 200 mg 2 fois par jour à 300 mg 2 fois par jour, et qu'elle augmente de 2,3 fois lorsque la dose intraveineuse passe de 3 mg/kg 2 fois par jour à 4 mg/kg 2 fois par jour.

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 ci-dessous).

**Tableau 9 – Paramètres pharmacocinétiques du voriconazole chez des adultes recevant différents schémas posologiques**

Moyenne géométrique (% CV) <sup>a</sup>	Dose d'attaque de 6 mg/kg par voie i.v.	3 mg/kg par voie i.v., aux 12 h	4 mg/kg par voie i.v., aux 12h	Dose d'attaque de 400 mg <i>po</i>	200 mg par voie orale, aux 12 h	300 mg par voie orale, aux 12 h
n	35	23	40	17	48	16
ASC <sub>12</sub> (µg·h/mL)	13,9 (32)	13,7 (53)	33,9 (54)	9,31 (38)	12,4 (78)	34,0 (53)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	3,13 (20)	3,03 (25)	4,77 (36)	2,30 (19)	2,31 (48)	4,74 (35)

C <sub>min</sub> (µg/mL)	--	0,46 (97)	1,73 (74)	--	0,46 (120)	1,63 (79)
--------------------------	----	-----------	-----------	----	------------	-----------

a) Paramètres estimés d'après une analyse non compartimentale de cinq études pharmacocinétiques.

ASC<sub>12</sub> : Aire sous la courbe sur une période de 12 heures; C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale; C<sub>min</sub> : concentration plasmatique minimale

L'instauration du traitement selon les schémas posologiques recommandés par voie orale ou intraveineuse (p. ex. 6 mg/kg par voie i.v. toutes les 12 h le jour 1 suivis de 3 mg/kg par voie i.v. toutes les 12 h ou 400 mg par voie orale toutes les 12 h le jour 1 suivis de 200 mg par voie orale toutes les 12 h) entraîne des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre dans les 24 heures suivantes. En l'absence de dose d'attaque, le voriconazole s'accumule au fur et à mesure que se poursuit l'administration biquotidienne, mais, chez la plupart des sujets, les concentrations plasmatiques n'atteignent l'état d'équilibre qu'au bout du sixième jour.

### Absorption

Le voriconazole est absorbé rapidement et presque entièrement après son administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) étant atteintes 1 à 2 heures plus tard.

La biodisponibilité du voriconazole pris par voie orale est estimée à 96 %.

L'administration de doses multiples de voriconazole en comprimés avec un repas riche en matières grasses entraîne une diminution de la C<sub>max</sub> et de l'ASC<sub>τ</sub> de respectivement 34 % et 24 % (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les variations du pH gastrique n'ont pas d'incidence sur l'absorption du voriconazole.

### Distribution

Le volume de distribution du voriconazole à l'état d'équilibre est estimé à 4,6 L/kg, ce qui laisse penser que le médicament se distribue abondamment dans les tissus. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est estimé à 58 %.

Les concentrations de voriconazole dans le liquide céphalorachidien (LCR) ont été mesurées chez quelques patients. La plage des concentrations dans le LCR était semblable à celle des concentrations plasmatiques de voriconazole observées chez l'ensemble des patients.

### Métabolisme

Les études *in vitro* ont montré que le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> hépatique.

Les paramètres pharmacocinétiques du voriconazole varient grandement d'un sujet à l'autre. De plus, l'exposition augmente davantage que si elle était proportionnelle à la dose. En effet, on estime qu'en moyenne, l'exposition (ASC) accuse une augmentation de 2,5 fois lorsque la dose orale est portée de 200 mg toutes les 12 h à 300 mg toutes les 12 h, et qu'elle augmente de 2,3 fois lorsque la dose intraveineuse passe de 3 mg/kg toutes les 12 h à 4 mg/kg toutes les 12 h (tableau 10).

**Tableau 10 – Paramètres pharmacocinétiques du voriconazole chez une population de volontaires**

	200 mg, voie orale, aux 12 h	300 mg, voie orale, aux 12 h	3 mg/kg voie i.v., aux 12 h	3 mg/kg voie i.v., aux 12 h
ASC <sub>T</sub> * (µg•h/mL)	19,86	50,32	21,81	50,40
(% CV)	(94 %)	(74 %)	(100 %)	(83 %)

\* Les valeurs moyennes de l'ASC<sub>T</sub> sont estimées d'après l'analyse des données pharmacocinétiques obtenues chez une population de 236 volontaires.

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

Des études *in vivo* ont montré que le CYP2C19 joue un rôle important dans le métabolisme du voriconazole. Cette enzyme présente un polymorphisme génétique. Par exemple, chez les Asiatiques, on estime que 15 % à 20 % des personnes sont des métaboliseurs lents de ses substrats. Chez les personnes de race blanche ou noire, la prévalence de métaboliseurs lents est de 3 % à 5 %. Des études menées chez des sujets de race blanche et des Japonais en bonne santé ont montré que l'exposition au voriconazole (ASC<sub>T</sub>) 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.

## Élimination

Le voriconazole est éliminé principalement par métabolisme hépatique. Moins de 2 % de la dose est excrétée telle quelle dans l'urine. Dépendante de la dose, la demi-vie terminale ( $t_{1/2}$ ) du voriconazole est d'environ 6 heures lorsque le médicament est administré par voie intraveineuse à raison de 3 mg/kg, ou à raison de 200 mg par voie orale. Étant donné que la pharmacocinétique du voriconazole n'est pas linéaire, la demi-vie terminale ne permet pas de calculer a priori le taux d'accumulation ou d'élimination.

Après l'administration intraveineuse ou orale de doses multiples de voriconazole radiomarqué, la quantité approximative de radioactivité retrouvée dans l'urine s'élève à respectivement 80 %

et 83 %. La majeure partie de la radioactivité (> 94 %) est excrétée dans les 96 heures suivant l'administration de la dose radiomarquée, que celle-ci ait lieu par voie orale ou intraveineuse.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

#### **Sexe**

Aucun ajustement posologique en fonction du sexe n'a été effectué dans les essais du programme clinique. Le profil d'innocuité et les concentrations plasmatiques observés chez les sujets de sexe masculin étaient semblables à ceux observés chez les sujets de sexe féminin (*voir les résultats ci-dessous*).

La  $C_{max}$  et l' $ASC_T$  observées chez des femmes jeunes et en bonne santé lors d'une étude de phase I portant sur l'administration orale de doses multiples sous forme de comprimés ont accusé une augmentation respective de 83 % et 113 % par rapport à celles observées chez des hommes de 18 à 45 ans en bonne santé également. Chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) par contre, aucune différence significative n'a été observée entre les hommes et les femmes en bonne santé relativement à la  $C_{max}$  et à l' $ASC_T$ . Les concentrations minimales de voriconazole à l'état d'équilibre ( $C_{min}$ ) observées chez les femmes étaient plus élevées que celles observées chez les hommes.

#### **Personnes âgées**

Aucun ajustement posologique n'ayant été effectué en fonction de l'âge lors des études thérapeutiques, une corrélation a été observée entre les concentrations plasmatiques et l'âge (*voir les résultats ci-dessous*). Cependant, étant donné que le profil d'innocuité du voriconazole observé chez les sujets jeunes était semblable à celui observé chez les sujets âgés, aucun ajustement posologique ne semble être nécessaire (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

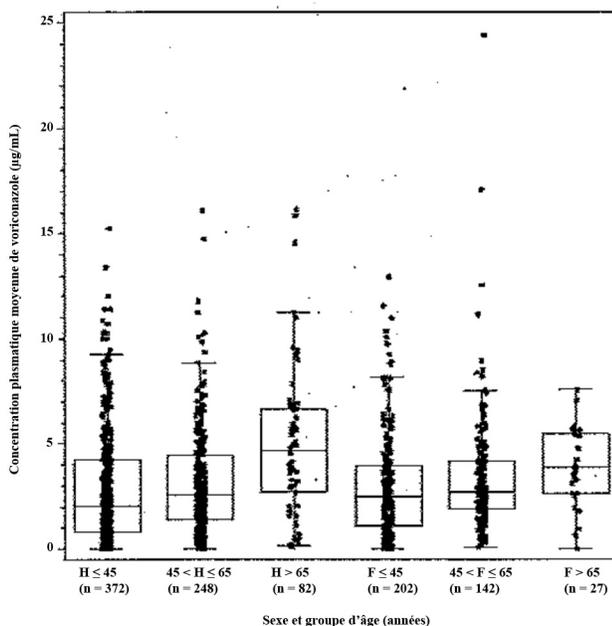
La  $C_{max}$  et l' $ASC_T$  observées chez des hommes âgés ( $\geq 65$  ans) en bonne santé lors d'une étude portant sur l'administration orale de doses multiples ont accusé une augmentation respective de 61 % et 86 % par rapport à celles observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans), en bonne santé également. Chez les femmes par contre, aucune différence significative n'a été observée entre les plus âgées ( $\geq 65$  ans, en bonne santé) et les plus jeunes (18 – 45 ans, en bonne santé) relativement à la  $C_{max}$  et à l' $ASC_T$ .

**Tableau 11 — Paramètres pharmacocinétiques observés lors de l'étude de phase I menée chez des sujets de sexe masculin et de sexe féminin, jeunes et âgés**

Voriconazole	Paramètre*	Hommes jeunes (18 – 45 ans)	Hommes âgés ( $\geq 65$ ans)	Femmes jeunes (18 – 45 ans)	Femmes âgées ( $\geq 65$ ans)
--------------	------------	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	----------------------------------

Dose unique, par voie i.v.	ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	16518	34152	21723	21871
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	5139	6196	4514	5455
Doses multiples, par voie orale (comprimé)	ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	13590	25242	28879	21893
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	2161	3469	3962	3274
	t <sub>max</sub> (h)	1,58	1,38	2,00	1,41
<b>SBECD</b>	ASC (µg•h/mL)	942	1364	829	1324
Dose unique, par voie i.v.	C <sub>max</sub> (µg/mL)	496	567	452	573

\* Les paramètres ASC, ASC<sub>t</sub>, ASC<sub>t</sub> et C<sub>max</sub> sont exprimés sous forme de moyenne géométrique et le paramètre t<sub>max</sub>, sous forme de moyenne arithmétique.



**Figure 1. Concentrations plasmatiques individuelles de voriconazole selon le sexe et le groupe d'âge\* – Études thérapeutiques de phases 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, par rapport à celle observée lors de l'étude de phase I, la différence entre les paramètres pharmacocinétiques observés chez les hommes et ceux observés chez les femmes dans les études de phases II/III est minime, et l'effet de l'âge est moins important.

## Enfants

Des données pharmacocinétiques préliminaires ont été obtenues chez 8 enfants immunodéprimés (âgés de 2 à 11 ans) lors d'une étude à dose unique administrée par voie

intraveineuse, ainsi que chez 18 patients (dont 14 avaient entre 2 et 11 ans et 4 entre 12 et 15 ans) ayant reçu du voriconazole en vertu du programme d'accès pour raisons humanitaires. Les concentrations plasmatiques mesurées chez ces patients étaient semblables à celles ayant été observées chez des adultes après l'administration intraveineuse de doses de voriconazole similaires, ajustées en fonction du poids (doses de 3 mg/kg ou de 4 mg/kg).

### **Insuffisance rénale**

À moins que le rapport avantages/risques ne justifie l'administration du voriconazole par voie intraveineuse, celle-ci doit être évitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine < 50 mL/min) (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

L'administration de la préparation intraveineuse de voriconazole s'accompagne d'une accumulation de l'excipient (SBECD) chez les patients atteints de dysfonctionnement rénal modéré (clairance de la créatinine 30 – 50 mL/min), si bien que, par rapport à celles qui ont été observées dans le groupe témoin en bonne santé, l'exposition générale moyenne (ASC) au SBECD et les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) de cet excipient ont respectivement quadruplé et augmenté de presque 50 % dans le groupe présentant un dysfonctionnement rénal modéré.

Une étude de pharmacocinétique menée chez 6 insuffisants rénaux sous hémodialyse a montré que le voriconazole et l'excipient utilisé dans la préparation pour perfusion (SBECD) sont éliminés à raison de respectivement 121 mL/min et 55 mL/min durant cette intervention. La quantité moyenne de voriconazole éliminée pendant une séance d'hémodialyse de 4 heures (8 %; limites : 1 % – 16 %) est insuffisante pour justifier un ajustement posologique.

Le dysfonctionnement rénal n'a pas eu d'incidence appréciable sur l'ASC (exposition générale) et la  $C_{max}$  du voriconazole lors d'une étude au cours de laquelle 24 sujets jouissant d'une fonction rénale normale ou présentant une atteinte d'intensité légère à grave ont reçu une dose orale unique de 200 mg. Par conséquent, aucun ajustement posologique ne semble nécessaire lorsque le voriconazole est administré par voie orale à des patients présentant un dysfonctionnement rénal d'intensité légère à grave.

Étant donné que peu de sujets dans cette situation ont été étudiés, une surveillance clinique étroite est de mise.

L'ASC (exposition générale) et la  $C_{max}$  (concentration plasmatique maximale) du voriconazole observées chez 7 patients atteints de dysfonctionnement rénal modéré (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min) lors d'une étude à doses multiples administrées par voie intraveineuse (2 doses d'attaque de 6 mg/kg IV suivies de doses de 3 mg/kg IV pendant 5,5 jours) n'ont pas accusé de différences significatives par rapport à celles observées chez 6 volontaires jouissant d'une fonction rénale normale.

## Insuffisance hépatique

Le voriconazole ne doit pas être utilisé en présence d'insuffisance hépatique grave. En effet, l'insuffisance hépatique risque d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de voriconazole chez les patients atteints de cirrhose légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). La dose d'attaque recommandée pour le traitement des patients atteints de cirrhose légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) est la même que dans le schéma posologique habituel, mais la dose d'entretien devrait être réduite de moitié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Étant donné que peu de sujets dans cette situation ont été étudiés, une surveillance clinique étroite est de mise.

L'ASC du voriconazole observée après l'administration d'une dose orale unique de 200 mg était plus élevée (hausse de 233 %) chez les sujets atteints de cirrhose légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) que chez ceux dont la fonction hépatique était normale.

L'insuffisance hépatique n'a pas d'effet sur le taux de liaison du voriconazole aux protéines.

L'ASC observée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ayant reçu des doses d'entretien réduites de 100 mg 2 fois par jour lors d'une étude à doses orales multiples était semblable à celle observée chez les sujets recevant une dose de 200 mg 2 fois par jour mais jouissant d'une fonction hépatique normale. 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 cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 12 — Résumé des paramètres pharmacocinétiques chez des sujets normaux et des sujets cirrhotiques**

Paramètre	Moyennes		Rapport ou différence entre les moyennes <sup>c</sup>	IC à 95 %
	Sujets cirrhotiques 100 mg, 2 f.p.j. <sup>1</sup>	Sujets normaux 200 mg, 2 f.p.j. <sup>1</sup>		
<b>Voriconazole</b>				
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	3413,2	4273,4	79,9 %	(44,8 %, 142,4 %)
ASC (ng•h/mL) <sup>a</sup>	28120,1	28946,4	97,1 %	(53,6 %, 176,1 %)
CL/F (L/h) <sup>a</sup>	3,55	6,93	51,3 %	(28,3 %, 92,8 %)
t <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	1,42	1,17	0,25	(-0,47, 0,97)
<b>Voriconazole N-oxydé</b>				
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	1820,2	3910,6	46,5 %	(32,8 %, 66,0 %)
ASC (ng•h/mL) <sup>a</sup>	18307,5	39203,6	46,7 %	(39,3 %, 55,4 %)

$t_{\max}$ (h) <sup>b</sup>	4,25	2,67	1,58	(-4,00, 7,17)
-----------------------------	------	------	------	---------------

a) Moyennes géométriques. b) Moyenne arithmétique. c) Pour les paramètres  $ASC_t$ ,  $C_{\max}$  et CL/F : Rapport (%) des moyennes obtenues chez les sujets cirrhotiques et les sujets normaux; Pour le paramètre  $t_{\max}$  : Différence entre les moyennes obtenues chez les sujets cirrhotiques et les sujets normaux.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

### Comprimés Teva-Voriconazole

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

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

## 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

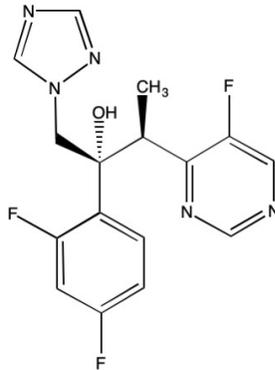
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Voriconazole

Dénomination systématique : (2*R*,3*S*)-2-(2,4-Difluorophényl)-3-(5-fluoro-4-pyrimidinyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol

Formule et masse moléculaires : C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O et 349,3 g/mol

Formule de structure :



pKa : 1,6 (à 25 °C dans le méthanol aqueux)

Propriétés physicochimiques : Le voriconazole se présente sous forme de poudre blanche ou légèrement colorée.

Solubilité : 3,2 mg/mL (à 25 °C dans du HCl 0,1 M)

Point de fusion : 134 °C

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques, par indication

#### Aspergillose invasive

L'efficacité du voriconazole comme traitement de premier recours de l'aspergillose invasive aiguë a été comparée avec celle de l'amphotéricine B chez 277 patients ayant été traités durant 12 semaines lors de l'étude 307/602. La majorité des patients étaient atteints d'hémopathies malignes sous-jacentes ayant parfois nécessité une greffe de moelle osseuse. D'autres avaient subi une transplantation d'organe, présentaient des tumeurs solides ou étaient atteints du sida. La plupart des patients ont été traités en raison d'aspergillose pulmonaire confirmée ou probable, mais d'autres formes d'aspergillose ont également été traitées, notamment 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).

Les patients sous voriconazole ont d'abord reçu une dose d'attaque de 6 mg/kg toutes les 12 heures pendant les 24 premières heures, après quoi une dose d'entretien de 4 mg/kg leur a été administrée toutes les 12 heures pendant un minimum de 7 jours. Après cette période, la préparation pour perfusion pouvait ensuite être remplacée par les comprimés administrés à raison de 200 mg 2 fois par jour. La durée médiane du traitement par voie intraveineuse a été de 10 jours (min.-max. : 2-85 jours). Après le traitement par voie intraveineuse, la durée médiane du traitement par voie orale a été de 76 jours (min.-max. : 2-232 jours).

Les patients du groupe de comparaison ont reçu un traitement par l'amphotéricine B ordinaire, administrée sous forme de perfusion lente de 1,0 à 1,5 mg/kg/jour. La durée médiane de la perfusion a été de 12 jours (intervalle : 1-85 jours). Par la suite, ce traitement a été remplacé par d'autres antifongiques homologués, dont l'itraconazole et des préparations lipidiques d'amphotéricine B. Bien que le traitement initial par l'amphotéricine B ordinaire fût censé se poursuivre pendant au moins 2 semaines, la durée réelle du traitement a été laissée à la discrétion du chercheur. Les patients qui, en raison de sa toxicité ou de son manque d'efficacité, ont abandonné le traitement qui leur avait été échu après la répartition aléatoire, ont pu continuer à participer à l'étude et recevoir un autre antifongique homologué.

Après 12 semaines, 53 % des patients traités par le voriconazole présentaient 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), comparativement à 32 % chez les patients qui avaient reçu l'amphotéricine B (tableau 13). Le voriconazole s'est révélé supérieur à l'amphotéricine B en ce qui a trait au taux de survie des

patients après 84 jours, lequel s'est établi à 71 % dans le groupe sous voriconazole comparativement à 58 % dans le groupe sous amphotéricine B (tableau 13). Le tableau 13 présente également la réponse au traitement (réussite) selon les espèces en cause et la confirmation par des essais mycologiques.

**Tableau 13 — Efficacité et réussite globales du traitement de premier recours de l'aspergillose invasive aiguë par espèce microbienne – Étude 307/602**

	Voriconazole n/N (%)	Amphotéricine B <sup>c</sup> n/N (%)	Différence stratifiée (IC à 95 %) <sup>d</sup>
<b>Efficacité comme traitement de premier recours</b>			
Réponse globale satisfaisante <sup>a</sup>	76/144 (53)	42/133 (32)	21,8 % (10,5 %, 33,0 %) $p < 0,0001$
Survie au jour 84 <sup>b</sup>	102/144 (71)	77/133 (58)	13,1 % (2,1 %, 24,2 %)
<b>Réussite par espèce microbienne</b>			
	<b>Réussite n/N (%)</b>		
Réussite globale	76/144 (53)	42/133 (32)	
Confirmation par essais mycologiques <sup>e</sup>	37/84 (44)	16/67 (24)	
<b>Genre <i>Aspergillus</i><sup>f</sup></b>			
<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 traitement antifongique homologué.
- d) Différence et IC à 95 % correspondant stratifiés selon le protocole.
- e) Les spécimens confirmés par essai mycologique n'ont pas tous été différenciés.
- f) Chez certains patients, plus d'une espèce a été isolée 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 secours chez des patients atteints d'aspergillose invasive aiguë (étude 304).

### Candidémie

L'étude comparative ouverte 608, menée chez des patients non neutropéniques atteints de candidémie associée à des signes cliniques d'infection, a comparé les effets du voriconazole avec ceux d'un traitement par l'amphotéricine B suivie de fluconazole. Les patients, répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1, ont reçu qui du voriconazole (n = 283), qui de l'amphotéricine B suivie par du fluconazole (n = 139). La durée médiane du traitement a été de

15 jours. L'espèce la plus souvent en cause était *C. albicans* (46 %), suivi de *C. tropicalis* (19 %), *C. parapsilosis* (17 %), *C. glabrata* (15 %) et *C. krusei* (1 %).

Après avoir passé en revue les données cliniques et mycologiques de cette étude sans en connaître la répartition des traitements, un comité indépendant d'examen des données s'est prononcé sur la réponse de chaque patient. Les critères d'une réussite thérapeutique étaient les suivants : résolution ou amélioration de l'ensemble des signes et des symptômes cliniques d'infection, résultats négatifs des cultures sanguines à la recherche de *Candida*, absence de *Candida* dans les tissus profonds du foyer infectieux ou résolution de tous les signes locaux d'infection et prise d'aucun autre antifongique à action générale mis à part le médicament à l'étude.

D'après l'analyse primaire, qui comprenait 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 comprenant l'amphotéricine B suivie du fluconazole (taux de réponse de 40,72 % et 40,70 % respectivement) dans le traitement de la candidémie. Dans le cadre d'une analyse secondaire, comprenant l'ensemble des réussites observées par le comité à un moment ou à un autre de l'évaluation (soit à la fin du traitement ou 2, 6 ou 12 semaines après celle-ci), les taux de réponse ont été de 65,48 % avec le voriconazole et de 71,33 % avec l'amphotéricine B suivie du fluconazole.

Les études 608 et 309/604 (étude non comparative menée chez des patients atteints d'infections fongiques invasives s'étant montrés résistants ou intolérants aux autres antifongiques) ont évalué les effets du voriconazole 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 de 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; infection des ganglions lymphatiques cervicaux – 0 patient sur 1.

### **Autres mycètes pouvant causer des infections graves**

Genres *Scedosporium* et *Fusarium*

Dans le cadre du programme clinique 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.

### **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. Le nombre d'enfants atteints d'infections fongiques invasives confirmées ou probables ayant été traités par le voriconazole s'élève donc au total à 61 patients âgés de 9 mois à 15 ans. La plupart d'entre eux (57/61) n'avaient pas répondu à des traitements antifongiques antérieurs. Les maladies sous-jacentes dont ces patients étaient également atteints comprenaient entre autres l'hémopathie maligne et l'anémie aplasique (27 patients), de même que la granulomatose chronique (14 patients). L'aspergillose a été la plus fréquente (43 patients sur 61; 70 %) des infections fongiques traitées.

**Tableau 14 — Résultats cliniques du traitement de l'aspergillose en fonction de l'âge des enfants atteints**

Âge (années)	N <sup>bre</sup> de guérisons/N <sup>bre</sup> de patients traités
< 2	3/6
De 2 à < 12 ans	11/23
De 12 à 15	3/14

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

#### Étude de biodisponibilité comparative chez des sujets à jeun

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de voriconazole à 200 mg — Teva-Voriconazole (Teva Canada Limitée) et Vfend<sup>MC</sup> (Pfizer Canada SRI) — mesurés dans une étude pivot croisée à répartition aléatoire et à double insu menée chez 24 volontaires de sexe masculin en bonne santé ayant reçu à jeun une dose unique des médicaments. Les résultats indiquent que les comprimés Teva-Voriconazole de 200 mg sont bioéquivalents aux comprimés Vfend<sup>MC</sup> de 200 mg.

Voriconazole (1 × 200 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC à 90 %
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	4632,4 5447,5 (58,73)	4713,5 5496,5 (61,02)	98	90 – 107

Voriconazole (1 × 200 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC à 90 %
ASC <sub>∞</sub> (ng•h/mL)	4884,2 5854,4 (69,11)	4956,7 5891,2 (69,86)	99	91 – 107
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1614,7 1835,4 (47,64)	1660,6 1821,5 (45,18)	97	83 – 114
t <sub>max</sub> § (h)	1,00 (0,50 - 3,50)	1,00 (0,50 - 4,00)		
t <sub>½</sub> € (h)	7,46 (37,82)	7,12 (35,35)		

\* Comprimés Teva-Voriconazole de 200 mg (Teva Canada Ltée).

† Les comprimés Vfend<sup>MC</sup> de 200 mg (Pfizer Canada SRI) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

### Étude de biodisponibilité comparative chez des sujets non à jeun

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de voriconazole à 200 mg — Teva-Voriconazole (Teva Canada Limitée) et Vfend<sup>MC</sup> (Pfizer Canada SRI) — mesurés dans une étude pivot croisée à répartition aléatoire et à double insu menée chez 28 volontaires de sexe masculin en bonne santé ayant reçu une dose unique des médicaments alors qu'ils n'étaient pas à jeun. Les résultats indiquent que les comprimés Teva-Voriconazole de 200 mg sont bioéquivalents aux comprimés Vfend<sup>MC</sup> de 200 mg.

Voriconazole (1 × 200 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC à 90 %

Voriconazole (1 × 200 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC à 90 %
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	3588,2 4515,4 (78,02)	4038,6 4819,6 (67,38)	89	82 – 96
ASC <sub>∞</sub> (ng•h/mL)	4083,9 5609,6 (105,69)	4622,3 6058,5 (95,94)	88	82 – 95
C <sub>max</sub> (ng/mL)	769,4 886,5 (48,39)	964,0 1088,0 (47,47)	80	69 – 92
t <sub>max</sub> § (h)	2,67 (0,75 - 5,00)	2,17 (0,75 - 5,00)		
t <sub>½</sub> € (h)	8,05 (44,74)	8,89 (56,79)		

\* Comprimés Teva-Voriconazole de 200 mg (Teva Canada Ltée).

† Les comprimés Vfend<sup>MC</sup> de 200 mg (Pfizer Canada SRI) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

## 15 MICROBIOLOGIE

### Activité *in vitro* et *in vivo*

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 mycètes pathogènes. Le tableau 15 présente les microorganismes sensibles au voriconazole *in vitro* ainsi que les plages de concentrations minimales inhibitrices (CMI<sub>90</sub>) correspondantes.

Les techniques standardisées de mesure de la sensibilité aux antifongiques n'ont été établies que pour les levures. Pour les mycètes filamenteux, des analyses standardisées sont actuellement en cours d'élaboration. De plus, il n'existe pas nécessairement de corrélation entre les résultats de ces analyses et l'issue clinique.

**Tableau 15 — Microorganismes sensibles au voriconazole *in vitro***

Agent pathogène	Valeurs limites <sup>a</sup> de la CMI <sub>90</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)	Agent pathogène	Valeurs limites <sup>a</sup> de la CMI <sub>90</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)
<i>Acremonium</i> spp	0,25	<i>Cladophialophora</i> spp	≤ 0,03-1,0
<i>Alternaria</i>	1,25	<i>Cladosporium</i> spp	0,06-1,0
<i>Aspergillus</i> spp		<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	<i>Curvularia</i> spp	0,06-1,0
<i>A. niger</i>	0,5-1,0	<i>Exserohilum rostratum</i>	0,17
<i>A. nidulans</i>	0,5	<i>Exophiala</i> spp	0,06-2,0
<i>Bipolaris</i> spp		<i>Fonsecaea</i> spp	≤ 0,03-1,0
<i>B. australiensis</i>	0,2	<i>Fusarium</i> spp	
<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
<i>Candida</i> spp		<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	<i>Paecilomyces lilacinus</i>	0,12-0,5
<i>C. ciferrii</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	<i>Phialophora</i> spp	0,125-2,0
<i>C. guilliermondii</i>	0,03-8,0	<i>Saccharomyces 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	<i>Trichosporon</i> spp	0,25
<i>C. lambica</i>	< 0,03	<i>T. beigelii</i>	< 0,03
<i>C. lipolytica</i>	0,06	<i>Scedosporium</i> spp	
<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) La CMI<sub>90</sub> est indiquée sous forme de valeurs limites lorsque plus d'une étude a été effectuée pour la déterminer et sous forme de valeur isolée lorsqu'une seule étude a été effectuée ou que le résultat obtenu a été le même dans toutes les études.
- b) Concentration minimale à partir de laquelle la prolifération est inhibée chez 90 % des souches étudiées.

Le voriconazole est actif *in vivo* dans des modèles animaux (cobayes) d'infection fongique, notamment d'infections générales diverses dues au genre *Aspergillus* (comprenant des souches résistantes à l'itraconazole) chez des animaux immunocompétents ou immunodéprimés. De plus, le voriconazole présente une activité fongicide contre *Aspergillus*, comme en témoignent les taux de guérison de 100 % obtenus après l'administration orale d'une dose de 10 mg/kg 2 fois par jour pendant 4 jours.

## Critères seuils du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

### Critères seuils du CLSI

Méthodes d'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 critères d'interprétation de la sensibilité de *Candida* au voriconazole ne sont applicables que dans le cas des épreuves effectuées selon la méthode de référence M27 (microdilution en bouillon) du *Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI)* pour la détermination de la CMI avec lecture après 48 heures ou selon la méthode de référence M44 (diffusion sur disque) du CLSI avec lecture de la zone d'inhibition après 24 heures.

Techniques de dilution : On a recours à des méthodes quantitatives pour déterminer la CMI à l'égard des mycètes. Cette CMI fournit une estimation de la sensibilité des espèces du genre *Candida* aux antifongiques. La CMI doit être déterminée au moyen d'une méthode normalisée et la lecture doit être effectuée au bout de 48 heures. Les méthodes normalisées sont fondées sur une méthode de dilution (bouillon) ou l'équivalent qui fait appel à des concentrations normalisées d'inoculum et de poudre de voriconazole. Les CMI obtenues doivent être interprétées d'après les critères présentés dans le tableau ci-après.

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 des espèces du genre *Candida* à un antifongique donné. Une telle démarche normalisée nécessite l'utilisation de concentrations d'inoculum normalisées. Ainsi, pour évaluer la sensibilité des levures au voriconazole, on utilise des disques de papier imprégnés de 1 µg de voriconazole. Les critères d'interprétation de ce type d'épreuve sont également présentés dans le tableau ci-après.

**Tableau 16 — Critères d'interprétation de la sensibilité au voriconazole**

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

Remarque 1 : Les valeurs seuils (µg/mL) aux présentes concernent l'activité du voriconazole contre le genre *Candida*. Si l'échelle utilisée pour la mesure de la CMI donne des résultats qui s'inscrivent entre deux catégories, on doit présumer que la catégorie qui s'applique est celle immédiatement supérieure. Par exemple, un isolat pour lequel le résultat donnerait une CMI de

1,5 µg/mL serait considéré comme appartenant à la catégorie « sensibilité dose-dépendante » (S-DD).

Les isolats se rangeant dans la catégorie « sensible » sont inhibés aux concentrations de l'antifongique testé normalement obtenues avec l'administration de doses recommandées pour le foyer infectieux. Si le résultat indique une « sensibilité dose-dépendante », cela signifie qu'une infection causée par ledit isolat peut être traitée adéquatement s'il est possible d'administrer de fortes doses ou encore s'il s'agit de traiter une région de l'organisme où le médicament se concentre. Dans la catégorie « résistant » se rangent les isolats qui ne sont pas inhibés aux concentrations normalement obtenues à la posologie habituelle de l'agent testé. Cette catégorie implique également que 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 standardisées de détermination de la sensibilité des microorganismes requièrent l'utilisation de souches-tests pour contrôler les aspects techniques des procédés de laboratoire. L'utilisation d'une poudre de voriconazole normalisée et de disques imprégnés de 1 µg devrait fournir des valeurs s'inscrivant dans les plages 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 mycètes; les souches spécifiques utilisées pour le contrôle microbiologique ne sont pas pertinentes du point de vue clinique.

**Tableau 17 — Plages acceptables de CMI pour le contrôle de la qualité devant servir à la validation des résultats de tests de sensibilité au voriconazole**

	Dilution en bouillon (CMI [µg/mL])		Diffusion sur disque (Diamètre de la zone [mm] au bout de 24 heures)
	Après 24 heures	Après 48 heures	
Souche-test			Souche-test
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	0,016-0,12	0,03-0,25	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0,06-0,5	0,12-1,0	<i>Candida krusei</i> ATCC 6258
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	*	*	<i>Candida albicans</i> ATCC 90028

\* En raison de l'importante variation des résultats obtenus d'un laboratoire à un autre lors des études initiales de contrôle de la qualité, aucune plage pour le contrôle de la qualité n'a été établie pour cette association souche/antifongique.

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Voriconazole

#### **Toxicité générale**

Lors d'une étude de symptomatologie menée chez le rat, l'administration orale de voriconazole s'est avérée létale à la dose de 300 mg/kg. L'administration d'une dose plus faible (100 mg/kg) a causé une légère hausse de la température corporelle ainsi qu'une diminution de la consommation d'aliments et du gain pondéral, tandis qu'à la dose de 30 mg/kg aucun effet indésirable n'a été observé. Chez la souris et le rat, la dose intraveineuse létale minimale s'est avérée supérieure à 100 mg/kg. Les signes cliniques observés comprenaient les manifestations suivantes : mydriase, démarche chancelante (perte d'équilibre lors des déplacements), comportement dépressif, prostration, yeux partiellement clos et dyspnée.

Les données toxicocinétiques provenant d'études à long terme (6 mois) menées chez le rat et le chien indiquent que l'exposition au voriconazole est inférieure et à peu près égale à l'exposition approximative produite par l'administration des doses cliniques recommandées chez l'être humain.

Des études dans lesquelles des rats ont reçu des doses orales répétées de voriconazole ont montré que le foie est l'organe cible, cet agent entraînant diverses altérations adaptatives et fonctionnelles hépatiques, de légères hausses des concentrations plasmatiques d'enzymes et, à la dose de 80 mg/kg ( $ASC_{24h} = 127,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) (soit 7 fois, d'après l'ASC, l'exposition chez l'être humain), des signes de toxicité (petits foyers de nécrose de coagulation). Aucun signe d'hépatotoxicité n'a été observé chez les rats ayant reçu la dose de 50 mg/kg ( $ASC_{24h} = 23,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) lors de l'étude de 6 mois. L'hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes observée chez le rat était, a-t-on montré, une conséquence des réponses adaptatives du foie. Aucun effet toxique sur l'organe cible n'a été observé lors d'études menées chez des rats ayant reçu des doses intraveineuses allant jusqu'à 20 mg/kg ( $ASC_{24h} = 24,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ). Des cas d'hépatotoxicité sont survenus à des expositions plasmatiques comparables à celles obtenues chez l'humain après l'administration de doses thérapeutiques.

L'administration de doses répétées, lors d'études menées chez le chien, a produit diverses altérations adaptatives et fonctionnelles hépatiques ainsi que des modifications des concentrations plasmatiques d'enzymes hépatiques semblables à celles qui ont été observées chez les rongeurs. L'administration de voriconazole pendant une période allant jusqu'à 1 mois n'a pas eu d'effet sur l'activité des transaminases, sauf à la dose toxique de 24 mg/kg ( $ASC_{24h} = 171,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , soit 28 fois, d'après l'ASC, l'exposition chez l'être humain), circonstance dans laquelle une augmentation de l'ASAT et l'ALAT s'est ajoutée à la toxicité générale. Des signes d'hépatotoxicité (nécrose de cellules individuelles, élévation des taux

plasmatiques d'ALAT et de phosphatases alcalines) ont été observés par suite d'une exposition plus longue au voriconazole lors des études de 6 et de 12 mois à la dose élevée de 12 mg/kg ( $ASC_{24h} = 56,8$  et  $64,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  respectivement) (soit 3 fois, d'après l'ASC, l'exposition chez l'être humain), mais non à la dose de 8 mg/kg ( $ASC_{24h} = 34,6$  et  $35,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  respectivement). Chez le chien, l'administration intraveineuse de voriconazole a produit des signes cliniques graves, mais transitoires, à la dose de 10 mg/kg ( $ASC_{24h} = 50,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ), mais non à la dose de 6 mg/kg ( $ASC_{24h} = 31,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ).

### **Sel sodique de l'éther sulfobutylique de la bêta-cyclodextrine (SBECD)**

#### **Toxicité générale**

Selon les résultats obtenus lors de l'administration par voie intraveineuse de doses uniques de SBECD, la dose létale minimale est supérieure à 2000 mg/kg.

Les effets toxiques les plus importants ayant été observés lors d'études sur l'administration de doses répétées chez le rat et le chien sont la formation de vacuoles dans les tubes rénaux et la présence de macrophages spumeux dans le foie et les poumons. Des effets à la limite de la toxicité (conséquence de la vacuolisation massive dans le rein et le foie) ont été observés chez des rats ayant reçu la plus forte dose techniquement atteignable, soit 3000 mg/kg.

L'administration de doses allant jusqu'à 1500 mg/kg n'a produit aucun signe histopathologique de toxicité chez le chien. Même à d'aussi fortes doses, les effets n'ont été associés à aucun signe de pathologie clinique. Cinq mois après la fin du traitement, ces effets s'étaient en grande partie résorbés, mais tous n'avaient pas rétrocedé complètement. Aucune vacuolisation rénale n'a été observée chez des rats ayant reçu des doses de 80 mg/kg, ni chez des chiens ayant reçu des doses de 30 mg/kg pendant 1 mois.

Chez le rat, des macrophages spumeux ont été observés dans les poumons après un mois de traitement à la dose de 240 mg/kg (mais non à 160 mg/kg); un mois après la fin du traitement, ils avaient cependant tous disparu. Bon nombre de tissus n'ont été affectés qu'à partir du moment où des doses de 1000 et de 3000 mg/kg ont été administrées. Ces effets se sont révélés réversibles deux mois après l'interruption du traitement aux doses élevées, mais dans certains tissus, le retour à la normale n'était pas complet. Chez le chien, des macrophages spumeux ont été décelés dans le foie et les ganglions lymphatiques à partir de 750 mg/kg, mais à la dose de 300 mg/kg, l'effet a été équivoque, car il n'a été observé que dans une étude sur deux. Ces effets se sont révélés partiellement réversibles 5 mois après la fin du traitement.

L'administration d'une perfusion continue de SBECD à des doses allant jusqu'à 10 000 mg/kg/jour n'a pas été bien tolérée chez le rat, en raison de problèmes liés à la technique de perfusion. Cependant, comme on devait s'y attendre, une vacuolisation importante a été observée, mais l'administration du composé n'a entraîné aucun effet toxique. Aucun signe d'accumulation importante n'a été relevé dans le plasma.

## **Carcinogénicité**

### **Voriconazole**

Dans le cadre d'études d'une durée de 2 ans sur le pouvoir carcinogène du voriconazole, des souris et des rats ont reçu des doses de respectivement 10, 30 ou 100 mg/kg/jour et 6, 18 ou 50 mg/kg/jour. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence d'adénomes hépatocellulaires a été observée chez les rates ayant reçu la dose la plus élevée. Chez les mâles, la fréquence de carcinomes hépatocellulaires a été légèrement plus élevée chez les animaux traités (doses de 6 et 50 mg/kg, soit respectivement 0,2 et 1,6 fois, d'après la surface corporelle, l'exposition chez l'être humain) que dans les deux groupes témoins, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Chez les souris, plusieurs altérations hépatiques néoplasiques (adénomes et carcinomes) et non néoplasiques (foyers d'altération cellulaire) ont été observées. Une différence statistiquement significative a été observée entre la fréquence d'adénomes hépatocellulaires survenus chez les souris mâles et femelles ayant reçu la dose de 100 mg/kg (soit 1,4 fois, d'après la surface corporelle, l'exposition chez l'être humain) et la fréquence observée chez les animaux témoins. La fréquence de carcinomes hépatocellulaires 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).

### **Sel sodique de l'éther sulfobutylique de la bêta-cyclodextrine (SBECD)**

Le SBECD n'a fait l'objet d'aucune étude de carcinogénicité.

## **Génotoxicité**

### **Voriconazole**

Le voriconazole a fait l'objet d'une gamme complète d'épreuves destinées à en évaluer le pouvoir mutagène.

La voriconazole n'a pas eu d'effets mutagènes *in vitro* sur des cellules bactériennes ou mammaliennes. Il n'a pas eu non plus d'effets clastogènes *in vivo*, mais de tels effets ont été observés *in vitro* dans des cultures de lymphocytes humains.

### **Sel sodique de l'éther sulfobutylique de la bêta-cyclodextrine (SBECD)**

Le SBECD n'a pas induit de mutations, *in vitro*, dans des cellules bactériennes ou mammaliennes et n'a eu aucun effet clastogène *in vivo* ou *in vitro*.

## **Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

### **Voriconazole**

Les 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 ( $ASC_{24h} = 15,4 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) (soit 0,3 fois, d'après la surface corporelle, l'exposition chez l'être humain). Les complications observées lors de la parturition ont entraîné des cas de mortalité maternelle et une diminution de la survie périnatale des petits. De semblables effets (sans mortalité maternelle toutefois) ont été observés à la dose de 3 mg/kg ( $ASC_{24h} = 7,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , soit 0,1 fois, d'après la surface corporelle, l'exposition chez l'être humain). La dose de 1 mg/kg n'a pas entraîné de mortalité périnatale.

Les effets sur la parturition observés chez la rate sont probablement dus à la chute des taux plasmatiques d'œstradiol provoquée par le voriconazole chez la mère.

Chez le rat, le voriconazole s'est révélé tératogène (fente palatine, hydronéphrose/hydro-uretère) à partir de 10 mg/kg (soit 0,3 fois, d'après la surface corporelle, l'exposition chez l'être humain). Les effets suivants ont également été observés : réduction de l'ossification des vertèbres sacrées et caudales, du crâne, du bassin et de l'os hyoïde, anomalies des sternèbres et dilatation de l'uretère et du bassin du rein. Le traitement par le voriconazole a prolongé la gestation et provoqué des dystocies chez le rat. Les complications observées lors de la parturition ont entraîné des cas de mortalité maternelle et une diminution de la survie périnatale des petits. Chez le lapin, le voriconazole a entraîné une augmentation du taux d'embryolétalité, une réduction du poids des fœtus ainsi qu'une augmentation de la fréquence de variations squelettiques des côtes cervicales et de sites d'ossification extrasternébrale.

Les effets tératogènes du voriconazole pourraient être dus à une réduction des taux plasmatiques d'œstradiol chez la mère et à un effet direct sur les cellules de la crête neurale chez l'embryon.

L'administration de doses de voriconazole entraînant chez le rat une exposition semblable à celle observée chez l'être humain aux doses thérapeutiques n'a causé aucune altération de la fécondité ni chez les mâles, ni chez les femelles.

### **Sel sodique de l'éther sulfobutylique de la bêta-cyclodextrine (SBECD)**

Le SBECD n'a pas d'effet délétère sur la reproduction et ne possède pas de pouvoir tératogène.

### **Toxicologie particulière**

Sensibilisation cutanée

Des signes de sensibilisation cutanée (hypersensibilité de contact retardée) ont été observés chez 18 cobayes sur 20 ayant été exposés au SBECD. La fréquence des réponses positives était dépendante de la concentration du produit.

#### Activité cardiovasculaire du voriconazole

Le programme de mise au point préclinique du voriconazole comprenait trois études de pharmacologie générale chez le chien anesthésié, dans lesquelles les animaux ont reçu diverses doses intraveineuses. Un seul cas d'arythmie a été observé, pendant l'une des études à doses croissantes, à des concentrations plasmatiques de voriconazole libre très élevées (42 µg/mL; soit l'équivalent d'environ 7 fois la concentration clinique la plus élevée, qui est d'environ 5 µg/mL). Aucun facteur de prédisposition n'a été décelé chez ce chien anesthésié. Aucun cas d'arythmie n'est survenu au cours des deux autres études.

D'après les résultats de l'ensemble des études précliniques, on peut conclure que les doses intraveineuses de voriconazole qui sont tolérées chez les chiens conscients — la dose maximale tolérée étant de 6 mg/kg — n'ont eu aucun effet sur l'ÉCG, qu'il s'agit de chiens anesthésiés ou non. L'administration intraveineuse de doses plus élevées, entraînant des concentrations de voriconazole libre allant jusqu'à 4,7 µg/mL (13,3 µM) chez le chien anesthésié, a produit des changements mineurs et variables de l'intervalle QTc à l'ÉCG, variations qui n'ont pas été décelées lors des études de toxicologie. Comme on pouvait s'y attendre, les concentrations plasmatiques ont augmenté en fonction de la dose. De plus, le voriconazole n'a exercé aucun effet lors des essais *in vitro* utilisés pour prévoir les effets d'un médicament sur la repolarisation cardiaque.

#### Effets sur l'électrorétinogramme chez le chien anesthésié

Afin de comprendre le mécanisme à l'origine des troubles visuels observés chez certains patients traités par le voriconazole, on a évalué l'effet de son administration par voie intraveineuse sur l'électrorétinogramme (ÉRG) de chiens anesthésiés. Une modification de l'amplitude de l'onde alpha a été observée à la concentration plasmatique de 2,2 µg/mL (la plus faible dose étudiée) du médicament libre à l'état d'équilibre, et, à la concentration de 4,6 µg/mL, l'amplitude de l'onde bêta était modifiée à son tour. Ces résultats confirment que le site d'action du voriconazole est la rétine.

Les examens ophtalmologiques effectués chez des rats, des souris et des chiens traités par le voriconazole pendant une période maximale de respectivement 24, 24 et 12 mois lors d'études de toxicologie n'ont révélé aucune anomalie. Les examens histopathologiques effectués lors de ces études ont porté sur toutes les structures principales; 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 lors des études de toxicologie (5 – 7 µg/mL) étaient supérieures à la plage d'exposition prévue chez l'être humain (0,6 – 2,4 µg/mL).

Par conséquent, les mêmes effets sur l'ÉRG 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'ÉRG chez le chien, les données cliniques, ophtalmoscopiques, morphologiques et morphométriques indiquent que le traitement prolongé par le voriconazole n'a provoqué aucune altération anatomique ou fonctionnelle décelable de la rétine chez le rat et le chien.

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, ce qui cadre 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 dépend surtout du métabolisme hépatique, qui le transforme en plusieurs métabolites oxydés qui sont à leur tour conjugués. Le principal métabolite circulant chez l'être humain, le rat et le chien est le dérivé *N*-oxydé (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 tous deux des voies d'élimination importantes. L'administration de doses multiples de voriconazole entraîne une auto-induction du métabolisme chez la plupart des espèces animales, mais non chez l'être humain. Les rongeurs sont les seuls animaux chez qui une différence a été observée entre les sexes relativement à la clairance. Chez l'homme, le métabolisme du voriconazole procède des isoenzymes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, mais comme ce médicament est également un inhibiteur compétitif de ces isoenzymes, des interactions cliniques pourraient se produire en cas d'administration concomitante d'agents qui sont des substrats du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP3A4. En raison du polymorphisme génétique du CYP2C19, les métaboliseurs lents de ses substrats sont susceptibles d'être exposés à de plus fortes concentrations de voriconazole. Les données toxicocinétiques indiquent qu'aux doses d'entretien thérapeutiques, l'exposition clinique au voriconazole est semblable ou légèrement inférieure à celle qu'on observe chez des rats et des chiens ayant reçu des doses n'ayant pas causé d'effet indésirable lors des études de toxicologie d'une durée de 6 mois.

## 17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie de <sup>Pr</sup>VFEND (comprimés dosés à 50 et à 200 mg, poudre pour injection – 200 mg/fiole [10 mg/mL après reconstitution]), poudre pour suspension orale – 3 g/flacon (40 mg/mL après reconstitution), n° de contrôle de la présentation : 272725, monographie de produit, Pfizer Canada SRI, 5 juillet 2023.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

### VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **Teva-Voriconazole**

#### Voriconazole en comprimés

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Teva-Voriconazole**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Teva-Voriconazole**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Certains médicaments ne doivent pas être pris pendant le traitement par Teva-Voriconazole (*voir la liste sous « Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Teva-Voriconazole »*).
- Teva-Voriconazole peut entraîner une irrégularité de la fréquence cardiaque et, dans de rares cas, un arrêt cardiaque et la mort.
- Teva-Voriconazole peut causer des troubles de la vue.
- Teva-Voriconazole peut causer des problèmes de foie.
- Teva-Voriconazole peut causer de graves réactions cutanées.
- Teva-Voriconazole peut être dangereux pour le fœtus (bébé à naître) s'il est utilisé pendant la grossesse.
- Teva-Voriconazole peut modifier l'aspect des dents et causer de la douleur aux articulations, aux os ou aux muscles.

Pour obtenir de plus amples renseignements, voir ci-après la section « Avant de prendre Teva-Voriconazole, consultez votre professionnel de la santé (...) » et le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

#### À quoi Teva-Voriconazole sert-il?

- **Teva-Voriconazole** est utilisé pour le traitement d'une infection fongique (c'est -à-dire causée par un champignon), plus précisément les infections à *Aspergillus* et à *Candida*.

#### Comment Teva-Voriconazole agit-il?

**Teva-Voriconazole** agit en détruisant les champignons ou en nuisant à leur prolifération, ce qui aide à stopper l'infection.

#### Quels sont les ingrédients de Teva-Voriconazole?

Ingrédients médicinaux : voriconazole

Ingrédients non médicinaux : amidon prégélifié, croscarmellose sodique, lactose, polyvinylpyrrolidone et stéarate de magnésium. L'enrobage contient du dioxyde de titane, de la glycérine et de l'hypromellose.

**Teva-Voriconazole est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés : 50 mg et 200 mg

**Vous ne devez pas prendre Teva-Voriconazole si :**

- vous êtes allergique au voriconazole ou à l'un des autres ingrédients de **Teva-Voriconazole** (voir [Ingrédients non médicinaux](#));
- vous utilisez un médicament qui ne doit pas être pris en même temps que **Teva-Voriconazole** (voir Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Teva-Voriconazole *ci-après*).

**Avant de prendre Teva-Voriconazole, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :**

- vous avez des antécédents de maladie cardiaque ou une fréquence cardiaque irrégulière;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments, notamment à d'autres médicaments appelés *dérivés azolés*;
- vous avez, ou avez déjà eu, des problèmes de foie;
- vous avez, ou avez déjà eu, des problèmes de rein;
- vous croyez présenter une intolérance au galactose, une carence en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose; veuillez en discuter avec votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre les comprimés **Teva-Voriconazole**, car ils contiennent du lactose monohydraté;
- vous êtes enceinte : ne prenez pas **Teva-Voriconazole** pendant la grossesse, à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise de le faire. Si vous pouvez avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte pendant votre traitement par **Teva-Voriconazole**;
- vous allaitez : ne prenez pas **Teva-Voriconazole** si vous allaitez. On ne sait pas si **Teva-Voriconazole** passe dans le lait maternel. Demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de prendre un médicament, quel qu'il soit, pendant l'allaitement.

**Autres mises en garde pertinentes :**

Pendant le traitement par **Teva-Voriconazole** :

- avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez une réaction cutanée grave, comme une éruption ou une rougeur de la peau, une boursouffure des lèvres, des yeux ou de la bouche ou une desquamation (peau qui pèle) accompagnées de fièvre et de lésions sur la peau;
- évitez de vous exposer à la lumière vive du soleil durant votre traitement par **Teva-Voriconazole**. Portez des vêtements protecteurs et utilisez un écran solaire. Si votre peau devient plus sensible au soleil, mentionnez-le à votre professionnel de la santé;
- vous devrez peut-être subir des prises de sang qui permettront à votre professionnel de la santé de surveiller le fonctionnement de votre foie et de vos reins;
- **Teva-Voriconazole** pourrait altérer votre vision (p. ex. entraîner une vue brouillée). Évitez de conduire et d'effectuer des tâches complexes si vous avez des problèmes de vision. Vous devez éviter de conduire le soir et la nuit pendant votre traitement par **Teva-Voriconazole**.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

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

- 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 : dihydroergotamine (sert 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)
- Naloxéfol (utilisé pour traiter la constipation causée par la prise d'opioïdes)
- Ivabradine (utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque)
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- Vénétoclax (utilisé pour traiter la leucémie et le lymphome)
- Eszopiclone, si vous avez 65 ans ou plus (utilisée pour traiter l'insomnie)
- Lovastatine et simvastatine (utilisées pour abaisser les taux de cholestérol)
- Triazolam (utilisé pour traiter l'insomnie)
- Tolvaptan (utilisé pour la correction d'un taux de sodium faible)
- Lurasidone (utilisée pour traiter la schizophrénie ou le trouble bipolaire)
- Glasdégib (utilisé pour traiter la leucémie myéloïde aiguë)
- Trétinoïne (utilisée pour traiter la leucémie promyélocytaire aiguë)
- Inhibiteurs de tyrosine kinase (p. ex. axitinib, bosutinib – utilisés pour traiter le cancer)

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Teva-Voriconazole :**

- Cyclosporine (utilisée chez les receveurs de greffe)
- Tacrolimus (utilisé chez les receveurs de greffe)
- Antidépresseurs tricycliques (utilisés pour traiter la dépression)
- Antiarythmiques (stabilisent la fonction cardiaque; comprennent le procainamide, l'amiodarone, la quinidine et le sotalol)
- Antipsychotiques (utilisés pour traiter les troubles psychotiques)
- Inhibiteurs de la protéase du VIH (utilisés pour traiter l'infection par le VIH)
- Macrolides (antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- Méthadone (utilisée pour soulager la douleur)
- Contraceptifs oraux (utilisés pour prévenir la grossesse)
- Opiacés à courte durée d'action (utilisés pour soulager la douleur, p. ex. alfentanil, sufentanil)
- Opiacés à longue durée d'action (utilisés pour soulager la douleur, p. ex. oxycodone, fentanyl)
- Certains anticoagulants oraux (utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins, 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 (utilisées pour traiter l'anxiété, l'insomnie et les crises d'épilepsie, p. ex. midazolam, alprazolam)
- Bloqueurs des canaux calciques (utilisés pour traiter les affections cardiaques)
- Sulfonylurées (utilisées pour traiter le diabète, p. ex. glyburide, glipizide)
- Létermovir (utilisé pour traiter les infections virales)
- Ivacaftor (utilisé pour traiter la fibrose kystique)
- Corticostéroïdes (utilisés pour réduire l'inflammation, p. ex. prednisolone, budésonide)
- Lemborexant (utilisé pour traiter l'insomnie)

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 professionnel de la santé, car il devra peut-être ajuster la dose d'AINS.

### Utilisation de Teva-Voriconazole

**Teva-Voriconazole vous a été prescrit pour vous. Ne laissez personne d'autre s'en servir.** Ce médicament ne doit être pris que sous la supervision d'un professionnel de la santé.

#### Dose habituelle :

##### Dose habituelle chez l'adulte :

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

Prenez toujours **Teva-Voriconazole** exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé. Ne modifiez jamais la dose vous-même.

Votre professionnel de la santé vous prescrira une dose plus élevée de **Teva-Voriconazole** le premier jour de votre traitement afin d'aider votre organisme à obtenir plus rapidement une concentration sanguine efficace.

#### Comprimés Teva-Voriconazole :

Infection	24 premières heures (2 doses à 12 heures d'intervalle)		Après les 24 premières heures	
	40 kg ou plus	Moins de 40 kg	40 kg ou plus	Moins de 40 kg
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		

Les comprimés **Teva-Voriconazole** doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Avalez-les entiers, avec un peu d'eau.

Si vous avez une maladie du foie, il se peut que votre professionnel de la santé vous prescrive une dose plus faible de **Teva-Voriconazole**.

Il se peut que votre professionnel de la santé vous prescrive des analyses de sang à intervalles réguliers pour surveiller le fonctionnement de votre foie durant le traitement par **Teva-Voriconazole**.

Continuez à prendre **Teva-Voriconazole** jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter. N'interrompez 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 ne revienne.

**Surdosage :**

Si vous croyez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de Teva-Voriconazole, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Apportez avec vous votre boîte de comprimés **Teva-Voriconazole**.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre une dose de **Teva-Voriconazole**, prenez simplement la prochaine à l'heure prévue. NE PRENEZ PAS deux doses à la fois pour tenter de vous rattraper.

**Effets secondaires possibles de Teva-Voriconazole**

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de **Teva-Voriconazole**. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires pourraient comprendre les suivants :

- fièvre
- éruptions cutanées
- nausées
- vomissements
- diarrhée
- maux de tête
- enflure des mains et des pieds
- maux d'estomac
- étourdissements
- démangeaisons
- faiblesse
- maux de dos
- douleur à la poitrine
- symptômes ressemblant à ceux de la grippe
- enflure du visage
- fourmillements
- toux
- perte des cheveux
- douleur et irritation des yeux
- sensibilité à la lumière et au soleil (photosensibilité)

Des patients qui prenaient **Teva-Voriconazole** seul ou en association avec un traitement de longue durée par des corticostéroïdes ont présenté des problèmes aux glandes surrénales avec des symptômes d'étourdissements, de la fatigue, une perte d'appétit, des nausées et vomissements.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/Effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Insuffisance cardiaque</b> (le sang ne pompe pas le sang aussi bien qu'à la normale) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention de liquide, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, diminution de la capacité de faire de l'activité physique			v
<b>Battements de cœur irréguliers</b>			v
<b>Troubles de la vue</b> (problèmes de vision) : vision brouillée, baisse de la vue, altération de la perception des couleurs et sensibilité accrue à la lumière		v	
<b>Réactions indésirables cutanées graves (réactions cutanées sévères pouvant toucher d'autres organes) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• desquamation (peau qui pèle) ou formation de cloques (contenant ou non du pus) pouvant aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les parties génitales; démangeaisons; éruption cutanée sévère; bosses sous la peau; douleur cutanée; coloration rouge, jaune ou violacée de la peau</li> <li>• enflure et rougeur des yeux ou du visage</li> <li>• symptômes ressemblant à ceux de la grippe, fièvre, frissons, courbatures,</li> </ul>			v

gonflement des glandes, toux • essoufflement, douleur ou inconfort dans la poitrine			
<b>Problèmes de foie</b> : jaunissement de la peau, démangeaisons, sensation de fatigue plus marquée qu'à l'habitude ou impression d'avoir la grippe, maux de ventre ou nausées et vomissements			v
<b>Problèmes de rein</b> : nausées, vomissements, fièvre, enflure des mains et des pieds, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, réduction ou augmentation du volume d'urine émis, éruption cutanée, gain de poids (dû à la rétention de liquide), perte d'appétit, résultats anormaux à certaines analyses sanguines, somnolence, confusion			v
<b>Neuropathie périphérique</b> (lésions nerveuses) : sensation de brûlure, fourmillements, engourdissement, sensibilité au toucher, faiblesse		v	
<b>Hyponatrémie</b> (faible taux de sodium dans le sang) : nausées, vomissements, confusion, faiblesse, fatigue, crampes, altération de la conscience, convulsions			v
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleur et sensibilité abdominale persistantes, vomissements			v
<b>Douleurs aux os et aux articulations</b>		v	
<b>Hallucinations</b>		v	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

**Conservation :**

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

Conservez les comprimés **Teva-Voriconazole** à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Ne les utilisez pas après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

**Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Voriconazole :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 3 avril 2024