

VFEND® (voriconazole) / INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE

VFEND®, poudre pour préparation injectable
VFEND® 200 mg, comprimé pelliculé
VFEND® 50 mg, comprimé pelliculé
VFEND® 40 mg/ml, poudre pour suspension buvable

Communication sur le risque potentiel de carcinome épidermoïde lors de traitement de longue durée avec VFEND® et rappel sur le risque d'événements indésirables hépatiques

Le 29 septembre 2010

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Pfizer souhaite vous informer d'un risque potentiel de carcinome épidermoïde lors de traitement de longue durée par VFEND®.

Résumé

- Parmi les patients ayant développé une phototoxicité associée à d'autres facteurs de risque, dont une immunodépression, un petit nombre de cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont été rapportés lors de traitements de longue durée.
- Le rôle du voriconazole dans le développement de ces carcinomes épidermoïdes n'a pas été établi.
- Il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer au soleil de façon intense ou prolongée pendant le traitement et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires avec un indice de protection suffisant.
- La durée de traitement doit être la plus courte possible en fonction des résultats cliniques et mycologiques observés chez le patient.

Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre dont les indications sont :

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

VFEND® devrait principalement être administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

Informations complémentaires sur les données de sécurité

La publication de séries de cas et de cas cliniques isolés dans la littérature, ainsi que des déclarations spontanées, ont permis d'identifier un petit nombre de cas de carcinomes épidermoïdes cutanés survenus chez des patients ayant présenté une phototoxicité lors d'un traitement prolongé par voriconazole (durée de traitement supérieure à 180 jours dans la majorité des cas).

Les facteurs de risque identifiés chez ces patients incluaient le phototype cutané, une exposition prolongée au soleil (rayons ultraviolets), et une immunodépression (particulièrement une immunodépression chronique secondaire à une chimiothérapie ou à une transplantation d'organe). Le rôle du voriconazole dans le développement de ces carcinomes épidermoïdes n'a pas été établi.

Afin de minimiser le risque de développement de phototoxicité, il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer au soleil de façon intense ou prolongée pendant le traitement, et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires avec un indice de protection suffisant. Si un patient développe des lésions de la peau s'apparentant à un carcinome épidermoïde, l'arrêt du traitement par VFEND® doit être envisagé.

Voriconazole doit être prescrit dans ses indications telles que décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit en vigueur (RCP), ci-joint. La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction des résultats cliniques et mycologiques observés chez le patient. En cas de traitement d'une durée supérieure à 6 mois, le rapport bénéfice-risque doit être évalué avec attention.

Ces données importantes de pharmacovigilance viennent de faire l'objet d'une modification de la notice et du RCP des spécialités VFEND® au niveau des rubriques 4.2 (Posologies et modes d'administration), 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) et 4.8 (Effets indésirables).

Par ailleurs, nous vous rappelons que lors du développement clinique du voriconazole, l'incidence globale des élévations des transaminases cliniquement significatives a été de 13,4 % (soit 200 sur 1 493). Il semblerait qu'il existe une corrélation entre les anomalies des tests de la fonction hépatique et l'augmentation des concentrations plasmatiques et/ou des doses de voriconazole.

Par ailleurs, au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation, des cas peu fréquents de réactions hépatiques sévères sont survenus lors du traitement par VFEND®, comprenant hépatite clinique, cholestase et insuffisance hépatique fulminante, incluant des décès. Les réactions hépatiques peuvent survenir aussi bien chez les patients présentant des affections sous-jacentes graves que chez ceux ne présentant aucun facteur de risque identifiable. Dans la majorité des cas, les anomalies des tests de la fonction hépatique ont été réversibles, que le traitement par voriconazole soit poursuivi, interrompu, ou que la posologie soit modifiée. Le mécanisme précis des lésions hépatiques induites par les triazolés est inconnu. Les lésions hépatiques observées comprennent des atteintes hépatocellulaires, cholestatiques ou mixtes.

Par conséquent, chez tous les patients, adultes et enfants (à partir de 2 ans) commençant un traitement par voriconazole, une surveillance de la fonction hépatique doit être mise en place. La fréquence de ces contrôles dépend du contexte clinique. L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas de symptômes et de signes cliniques compatibles avec une hépatopathie.

Pour une information plus complète, vous pouvez vous référer au RCP ci-joint (les modifications apportées récemment concernant le risque de carcinome épidermoïde sont apparentes).

Enfin, nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site de l' Afssaps : www.afssaps.fr, ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL).

Pour toute question concernant cette information, vous pouvez contacter notre département d'Information Scientifique et Médicale au 01.58.07.34.40.

Nous vous prions d'agréer, Cher Confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

Docteur Yannick Plétan,
Directeur Médical France

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

DÉNOMINATION : VFEND® 50 mg ou 200 mg, comprimés pelliculés ; VFEND® 200 mg, poudre pour solution pour perfusion ; VFEND® 40 mg/ml, poudre pour suspension buvable

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Comprimé : voriconazole : 50 mg ou 200 mg. Poudre pour solution pour perfusion : Chaque ml contient 10 mg de voriconazole après reconstitution (voir « Instruction pour l'utilisation et la manipulation » une fois reconstitué une dilution supplémentaire est nécessaire avant administration). Chaque flacon contenant 200 mg de voriconazole. Excipient : chaque flacon contient 217,6mg de sodium . Poudre pour suspension buvable : Chaque ml de suspension orale contient 40 mg de voriconazole après reconstitution avec de l'eau (voir « Instruction pour l'utilisation et la manipulation »). Chaque flacon contient 3 g de voriconazole Excipient : Chaque ml de suspension contient 0,54 g de saccharose Pour la liste complète des excipients, voir « liste des excipients ». **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé : comprimés blancs, ronds et portant l'inscription « Pfizer » gravée sur une face et « VOR50 » sur l'autre ; comprimés blancs, de forme allongée et portant l'inscription « Pfizer » gravée sur une face et « VOR200 » sur l'autre. Poudre pour solution pour perfusion : poudre blanche lyophilisée. Poudre pour suspension buvable : poudre blanche à blanchâtre. **DONNÉES CLINIQUES :** • **Indications thérapeutiques** : Voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre dont les indications sont : - traitement des aspergilloses invasives – traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques - traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole - traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.. - VFEND devrait principalement être administré aux patients atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

• **Posologie et mode d'administration :** Comprimé : Les comprimés pelliculés de VFEND doivent être pris au moins une heure avant ou une heure après un repas. Poudre pour suspension buvable : doit être pris au moins une heure avant ou deux heures après un repas. Poudre pour solution pour perfusion : VFEND doit être reconstitué et dilué (voir « Instruction pour l'utilisation et la manipulation ») avant d'être administré en perfusion intraveineuse. Ne pas injecter en bolus. Il est recommandé d'administrer VFEND à une vitesse maximale de 3 mg/kg/heure pendant 1 à 2 heures. Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par voriconazole (voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »). VFEND ne doit pas être perfusé via la même ligne ou le même catheter simultanément à d'autres injectables intraveineux. VFEND ne doit pas être administré simultanément à un produit sanguin ou à une solution concentrée d'électrolytes en perfusion de courte durée, même si les deux perfusions sont administrées par des lignes séparées. La nutrition parentérale totale (NPT) ne doit pas être interrompue quand elle est prescrite avec VFEND, mais elle doit être perfusée via une ligne séparée (voir « incompatibilités »). Utilisation chez l'adulte : le traitement doit être débuté avec la dose d'attaque spécifiée, différente pour la forme intraveineuse de la forme orale, afin d'obtenir le premier jour des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre. Compte tenu de la biodisponibilité orale élevée du médicament (96% ; voir « Propriétés pharmacocinétiques »), le relais par la forme orale peut se faire quand le tableau clinique le permettra. Des informations détaillées sur les recommandations posologiques figurent dans le tableau suivant :

	Voie intraveineuse	Voie orale	
		Patients ≥ 40 kg	Patients < 40 kg
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	6 mg/kg toutes les 12 heures (pendant les premières 24 heures)	400 mg (10 ml) toutes les 12 heures (pendant les premières 24 heures)	200 mg (5 ml) toutes les 12 heures (pendant les premières 24 heures)
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg (5 ml) deux fois par jour	100 mg (2,5 ml) deux fois par jour

Adaptation de la dose : Comprimé / Poudre pour suspension buvable : si la réponse du patient n'est pas suffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l'administration orale. Chez les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour. Si les patients ne tolèrent pas le traitement à ces doses plus fortes, celles-ci doivent être réduites par paliers de 50 mg pour revenir à la dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour (ou 100 mg deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg). La phénytoïne peut être

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée de 200 à 400 mg per os deux fois par jour (ou de 100 à 200 mg per os deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) ; voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction ». La rifabutine peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée de 200 à 350 mg per os deux fois par jour (ou de 100 à 200 mg per os deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg) ; voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction ». La durée du traitement doit être la plus courte possible en fonction des résultats cliniques et mycologiques observés chez le patient. En cas de traitement d'une durée supérieure à 6 mois, le rapport bénéfice-risque doit être évalué avec attention. Voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » (Effets Indésirables cutanés) et « Propriétés pharmacodynamiques » (Durée du traitement). Poudre pour solution pour perfusion : si les patients ne tolèrent pas le traitement à la dose de 4 mg/kg deux fois par jour, la dose intraveineuse doit être réduite à 3 mg/kg deux fois par jour. La rifabutine ou la phénytoïne peuvent être administrées en même temps que le voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg IV deux fois par jour (voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). L'efavirenz peut être administré simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 400 mg toutes les 12 h et si la dose d'efavirenz est diminuée de 50% soit à 300 mg une fois par jour. Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'efavirenz doit être rétablie (voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). La durée du traitement par voriconazole doit être la plus courte possible en fonction des résultats cliniques et mycologiques observés chez le patient. La durée de traitement avec la forme intraveineuse ne doit pas dépasser 6 mois (voir « Données de sécurité précliniques »). Pour voriconazole en général, un traitement d'une durée supérieure à 6 mois nécessite que le rapport bénéfice-risque soit évalué avec attention. Voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » (Effets indésirables cutanés) et « Propriétés pharmacodynamiques » (Durée du traitement). Utilisation chez les personnes âgées : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir « Propriétés pharmacocinétiques »). Utilisation chez les insuffisants rénaux : Comprimé/Poudre pour suspension buvable : la pharmacocinétique du voriconazole administré par la voie orale n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour l'administration orale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir « Propriétés pharmacocinétiques »). Poudre pour solution pour perfusion : chez les patients présentant une dysfonction rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) il se produit une accumulation du véhicule intraveineux, la SBECD. Chez ces patients, la forme orale de VFEND doit être privilégiée, sauf si l'évaluation du rapport risque/bénéfice ne justifie l'administration de la forme intraveineuse pour le patient. Il convient de surveiller étroitement les taux sériques de créatinine de ces patients et, en cas d'augmentation, il convient d'envisager le relais par la forme orale (voir « Propriétés pharmacocinétiques »). Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. Une hémodialyse de 4 heures n'élimine pas une quantité suffisante de voriconazole pour justifier une adaptation posologique. Le véhicule intraveineux, la SBECD, est hémodialysé à une clairance de 55 ml/min. Utilisation chez les insuffisants hépatiques : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour les patients présentant une lésion hépatique aiguë se manifestant par des valeurs élevées lors du test de la fonction hépatique (ALAT, ASAT) (mais une surveillance continue des tests de la fonction hépatique est recommandée afin de détecter de nouvelles élévations). Chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) traités par VFEND, il est recommandé d'utiliser les doses de charge indiquées dans le tableau ci-dessus et de diminuer de moitié la dose d'entretien (voir « Propriétés pharmacocinétiques »). VFEND n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique chronique sévère (Child-Pugh C). VFEND a été associé à des élévations des résultats des tests de la fonction hépatique et à des signes cliniques de lésions hépatiques, comme l'ictère et doit être utilisé chez les patients insuffisants hépatiques sévères seulement si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus. Les insuffisants hépatiques doivent être étroitement surveillés en raison de la toxicité du médicament (voir aussi « Effets indésirables »). Utilisation chez l'enfant : L'utilisation de VFEND chez l'enfant de moins de deux ans est déconseillée en raison de l'insuffisance de données de sécurité d'emploi et d'efficacité (voir aussi « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacodynamiques »).. La posologie du traitement d'entretien recommandée chez les enfants (de 2 à moins de 12 ans) est la suivante :

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

	Voie intraveineuse*	Voie orale**
Dose de charge	Aucune dose de charge orale ou intraveineuse n'est recommandée	
Dose d'entretien	7 mg/kg deux fois par jour	200 mg deux fois par jour

(*Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 82 patients immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans ; **Selon une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 47 patients immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans). L'utilisation chez les enfants de 2 à moins de 12 ans atteints d'insuffisance hépatique ou rénale n'a pas été étudiée (voir « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacocinétiques »). Comprimés/Poudre pour suspension buvable : Les recommandations posologiques chez l'enfant sont basées sur des études dans lesquelles VFEND, poudre pour suspension buvable, a été administré. La bioéquivalence entre la poudre pour suspension buvable et les comprimés n'a pas été étudiée dans une population pédiatrique. Compte tenu de la présomption d'un temps de transit gastro-intestinal limité chez les enfants, l'absorption des comprimés peut être différente chez les enfants par rapport aux adultes. Il est par conséquent recommandé d'utiliser la forme suspension buvable chez les enfants de 2 à moins de 12 ans. Poudre pour solution pour perfusion : Si les enfants ne sont pas capables de tolérer une dose intraveineuse de 7 mg/kg deux fois par jour, une réduction de dose de 7 mg/kg à 4 mg/kg deux fois par jour peut être envisagée sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population et d'expérience clinique antérieure. Ceci fournit une exposition équivalente de 3 mg/kg deux fois par jour chez l'adulte (voir « Posologie et mode d'administration » utilisation chez l'adulte). Adolescents (de 12 à 16 ans) : utiliser les mêmes posologies que chez les adultes. • **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - L'administration concomitante de VFEND et des substrats du CYP3A4, terfénaire, astémizole, cisapride, pimozide ou quinidine, est contre-indiquée car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes. (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). - L'administration concomitante de VFEND et de rifampicine, de carbamazépine ou de phénobarbital est contre-indiquée, car ces médicaments sont susceptibles de diminuer de manière significative les concentrations plasmatiques de voriconazole. (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). - L'administration concomitante de VFEND et de ritonavir à dose élevée (400 mg et plus deux fois par jour) est contre-indiquée car le ritonavir diminue significativement les concentrations plasmatiques de voriconazole chez les sujets sains à cette dose. (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction », pour des doses plus faibles de ritonavir voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »). - L'administration concomitante de VFEND et d'alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine), substrats du CYP3A4, est contre-indiquée car une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner de l'ergotisme. (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). -L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est contre-indiquée, car le voriconazole est susceptible d'augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de sirolimus. (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). L'administration concomitante de voriconazole et de millepertuis (*Hypericum perforatum*) est contre-indiquée (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). • **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi** : Hypersensibilité : il convient d'être prudent en cas d'administration de VFEND chez des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à d'autres azolés. (voir « Effets indésirables »). Durée du traitement (Poudre pour solution pour perfusion) : La durée du traitement avec la forme intraveineuse ne devra pas dépasser 6 mois. Voir « Données précliniques ». Système cardiovasculaire : quelques azolés, dont le voriconazole, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT. De rares cas de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par voriconazole présentant des facteurs de risque ayant pu y contribuer tels que des antécédents de chimiothérapie cardiotoxique, de cardiomyopathie, d'hypokaliémie et la prise de traitements concomitants. Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients présentant des conditions potentiellement pro-arythmogènes, telles que : allongement du QT congénital ou acquis ; cardiomyopathie, en particulier en présence d'une insuffisance cardiaque ; bradycardie sinusale ; présence d'arythmie symptomatique ; traitement associé connu pour allonger l'intervalle QT. Les perturbations électrolytiques telles qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie et une hypocalcémie doivent être surveillées et corrigées, si nécessaire, avant le début et au cours du traitement par voriconazole (voir « Posologie et mode d'administration »). Une étude a évalué chez des volontaires

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

sains l'effet sur l'intervalle QT de doses uniques de voriconazole allant jusqu'à 4 fois la dose journalière usuelle. Aucun patient n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec, valeur pouvant être cliniquement significative (voir « Propriétés pharmacodynamiques »). Réactions liées à la perfusion : des réactions liées à la perfusion, principalement flush et nausées, ont été observées lors de l'administration de voriconazole par voie intraveineuse. En fonction de la sévérité des symptômes, l'arrêt du traitement pourra être envisagé (voir « Effets indésirables »). Toxicité hépatique : au cours des essais cliniques, des cas peu fréquents de réactions hépatiques sévères sont survenus lors du traitement par VFEND (comprenant hépatite clinique, cholestase et insuffisance hépatique fulminante, incluant des décès). Les cas de réactions hépatiques ont été observés principalement chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes graves (principalement hémopathies malignes). Des réactions hépatiques transitoires, comme des hépatites et des ictères sont survenues chez des patients ne présentant pas d'autre facteur de risque identifiable. Les troubles hépatiques ont généralement été réversibles à l'arrêt du traitement (voir « Effets indésirables »). Surveillance de la fonction hépatique : chez les patients commençant un traitement par le voriconazole et les patients dont les tests de la fonction hépatique deviennent anormaux sous VFEND, une surveillance systématique doit être mise en place afin d'éviter une aggravation des problèmes hépatiques. La prise en charge des patients doit inclure une évaluation en laboratoire de la fonction hépatique (en particulier tests de la fonction hépatique et de la bilirubine). L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas de symptômes et signes cliniques compatibles avec une hépatopathie. La surveillance de la fonction hépatique doit être effectuée chez les enfants et les adultes. Événements indésirables visuels : Des cas d'événements indésirables visuels prolongés ont été rapportés, incluant une vision trouble, une névrite optique et un œdème papillaire (voir rubrique 4.8). Événements indésirables rénaux : des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients sévères traités par VFEND. Les patients sous voriconazole peuvent être traités simultanément par des médicaments néphrotoxiques et présenter des affections concomitantes pouvant altérer la fonction rénale (voir « Effets indésirables »). Surveillance de la fonction rénale : les patients doivent être surveillés afin de détecter toute anomalie de la fonction rénale. Cette surveillance doit comprendre une évaluation en laboratoire, en particulier de la créatinine sérique. Surveillance de la fonction pancréatique : Les patients, particulièrement les enfants, qui présentent des facteurs de risque de pancréatite aiguë (par exemple chimiothérapie récente, greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), doivent être surveillés étroitement au cours du traitement par Vfend. La surveillance de l'amylase ou de la lipase sérique est à envisager dans cette situation clinique. **Effets indésirables cutanés** : **à de rares occasions, des patients ont développé des réactions cutanées exfoliatives, tel que le syndrome de Stevens-Johnson, lors d'un traitement par VFEND. En cas d'éruption cutanée, le patient doit être étroitement surveillé et si les lésions progressent, le traitement par VFEND doit être interrompu. En outre, VFEND a été associé à des cas de phototoxicité et de pseudo-porphyrurie. Il est recommandé aux patients de ne pas s'exposer au soleil de façon intense ou prolongée pendant le traitement, et de prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger ou l'utilisation d'écrans solaires. Chez les patients ayant développé une phototoxicité associée à d'autres facteurs de risque, dont une immunodépression, des cas de carcinomes épidermoïdes de la peau ont été rapportés lors de traitements de longue durée. La nécessité de réduire la durée du traitement par VFEND devra alors être considérée par le médecin (voir « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacodynamiques » (Durée du traitement)). Si un patient développe des lésions de la peau s'apparentant à un carcinome épidermoïde, l'arrêt du traitement par VFEND doit être envisagé.** Utilisation en pédiatrie : la sécurité d'emploi et l'efficacité ne sont pas établies chez les enfants de moins de deux ans (voir aussi « Effets indésirables » et « Propriétés pharmacodynamiques »). Le voriconazole est indiqué chez les enfants à partir de deux ans. La fonction hépatique doit être surveillée chez les enfants et les adultes. La biodisponibilité orale peut être limitée chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids corporel pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée. Phénytoïne (substrat de l'isoenzyme CYP2C9 et inducteur puissant du CYP450) : une surveillance étroite des concentrations de phénytoïne est recommandée en cas d'administration concomitante avec la phénytoïne et le voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). Rifabutine (inducteur du CYP450) : une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des événements indésirables liés à la rifabutine (uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

encouru (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). Méthadone (substrat du CYP3A4) : une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à la méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QTc, est recommandée en cas d'administration concomitante avec le voriconazole, en raison de l'augmentation des taux de méthadone après co-administration avec le voriconazole. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire. (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). Opiacés d'action rapide (substrat du CYP3A4) : Une réduction de la dose d'alfentanil et des autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (par ex. fentanyl et sufentanil) doit être envisagée lors de la co-administration avec le voriconazole (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). Lorsque l'alfentanil est co-administré avec le voriconazole, la demi-vie de l'alfentanil est prolongée de quatre fois, aussi une plus longue période de surveillance respiratoire peut être nécessaire. Ritonavir (inducteur puissant du CYP450; inhibiteur et substrat du CYP3A4) : L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose faible (100 mg deux fois par jour) doit être évitée sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque justifie l'utilisation du voriconazole (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction », pour des doses plus élevées de ritonavir voir « Contre-indications »). Efavirenz (inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4) : Lors de l'administration concomitante de voriconazole et d'efavirenz , la dose de voriconazole doit être augmentée à 400 mg toutes les 12 heures et celle d'efavirenz doit être diminuée à 300 mg toutes les 24 heures (voir « Posologie et mode d'administration » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »). Les comprimés de VFEND contiennent du lactose et ne doivent pas être administrés aux patients présentant de rares troubles héréditaires d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose et VFEND poudre pour suspension buvable contient du saccharose, il ne doit pas être administré aux patients présentant de rares troubles héréditaires d'intolérance au fructose, un déficit en sucrase-isomaltase ou une malabsorption du glucose-galactose. VFEND poudre pour solution pour perfusion contient 217,6mg de sodium. Ceci doit être pris en considération pour les patients qui suivent un régime pauvre en sel.

• **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction** : Sauf spécification contraire, toutes les études d'interaction ont été menées chez des sujets sains adultes de sexe masculin après administrations multiples orales de 200 mg de voriconazole deux fois par jour jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. Ces résultats sont applicables aux autres populations et aux autres voies d'administration. Cette rubrique est consacrée aux effets des autres médicaments sur le voriconazole, aux effets du voriconazole sur les autres médicaments et aux interactions réciproques. Dans les deux premières sous-rubriques, les interactions sont présentées dans l'ordre suivant : contre-indications, interactions nécessitant une adaptation posologique, interactions nécessitant une surveillance clinique et/ou biologique étroite, et enfin interactions pharmacocinétiques non significatives mais pouvant présenter un intérêt dans ce domaine thérapeutique. **Effets des autres médicaments sur le voriconazole** : le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450. Les inhibiteurs ou inducteurs de ces isoenzymes peuvent respectivement accroître ou réduire les concentrations plasmatiques du voriconazole. Rifampicine (inducteur du CYP450) : la rifampicine (600 mg une fois par jour) a réduit la C_{max} (concentration plasmatique maximale) et l'ASC_τ (aire sous la courbe de concentration plasmatique/temps entre 2 doses) du voriconazole de 93% et 96% respectivement. L'administration concomitante de voriconazole et de rifampicine est contre-indiquée (voir « Contre-indications »). Ritonavir (puissant inducteur du CYP450 ; substrat et inhibiteur du CYP3A4) : l'effet de l'administration concomitante de voriconazole oral (200 mg deux fois par jour) et de ritonavir oral à dose élevée (400 mg) et à dose faible (100 mg) a été étudié dans deux études distinctes chez des volontaires sains. Des doses élevées de ritonavir (400 mg deux fois par jour) ont en moyenne diminué la C_{max} et l'ASC_τ , à l'état d'équilibre, du voriconazole oral de 66 % et 82 %, alors que de faibles doses de ritonavir (100 mg deux fois par jour) ont en moyenne diminué la C_{max} et l'ASC_τ du voriconazole de 24% et 39% respectivement. L'administration de voriconazole n'a pas eu d'effet significatif sur la valeur moyenne de la C_{max} et l'ASC_τ du ritonavir dans l'étude à dose élevée, bien qu'une faible diminution de la C_{max} et l'ASC_τ à l'état d'équilibre, du ritonavir de 25% et 13% en moyenne respectivement, ait été observée dans l'étude d'interaction de ritonavir à faible dose. Un patient a présenté des concentrations élevées de voriconazole dans chacune des études d'interaction de ritonavir. L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose élevée (400 mg et plus deux fois par jour) est contre-indiquée. L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à faible dose (100 mg deux fois par jour) doit être évitée, sauf si une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole (voir « Contre-indications » et

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

« Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »). Carbamazépine et phénobarbital (puissants inducteurs du cytochrome P450) : bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, la carbamazépine et le phénobarbital sont susceptibles de réduire significativement les concentrations plasmatiques du voriconazole. L'administration concomitante de voriconazole et de carbamazépine ou de phénobarbital est contre-indiquée (voir « Contre-indications »). Cimétidine (inhibiteur non spécifique du CYP450 ; augmente le pH gastrique) : la cimétidine (400 mg deux fois par jour) a augmenté la C_{max} et l'ASC_t du voriconazole de 18 et 23 % respectivement. Aucune adaptation posologique du voriconazole n'est nécessaire. Ranitidine (augmente le pH gastrique) : la ranitidine (150 mg deux fois par jour) n'a pas d'effet significatif sur la C_{max} et l'ASC_t du voriconazole. Antibiotiques du groupe des macrolides : l'érythromycine (inhibiteur du CYP3A4 ; 1 g deux fois par jour) et l'azithromycine (500 mg une fois par jour) n'ont pas d'effets significatifs sur la C_{max} et l'ASC_t du voriconazole. Millepertuis (*Hypericum perforatum*), inducteur du CYP450, inducteur de la glycoprotéine P: Dans une étude clinique chez des volontaires sains, le millepertuis a montré un effet initial inhibiteur de courte durée suivi d'une induction du métabolisme du voriconazole. Après 15 jours de traitement par le millepertuis (300 mg trois fois par jour), l'exposition plasmatique du voriconazole après l'administration d'une dose unique de 400 mg est diminuée de 40-60%. De ce fait, l'administration concomitante de voriconazole et de millepertuis (*Hypericum perforatum*) est contre-indiquée (voir « Contre-indications »). **Effets du voriconazole sur d'autres médicaments** : le voriconazole inhibe l'activité des isoenzymes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par ces isoenzymes du CYP450. Le voriconazole doit être administré avec prudence chez les patients ayant un traitement associé connu pour allonger l'intervalle QT. L'administration concomitante est contre-indiquée lorsqu'il existe aussi un risque que le voriconazole augmente les concentrations plasmatiques des substances métabolisées par les isoenzymes du CYP3A4 (certains antihistaminiques, quinidine, cisapride, pimozide) (voir « Contre-indications »). Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide et quinidine (substrats du CYP3A4) : bien qu'elle n'ait pas été étudiée, la co-administration de voriconazole et de terfénadine, d'astémizole, de cisapride, de pimozide ou de quinidine est contre-indiquée, étant donné que l'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut entraîner un allongement de l'intervalle QTc et de rares épisodes de torsades de pointes (voir « Contre-indications »). Sirolimus (substrat du CYP3A4) : le voriconazole a augmenté la C_{max} et l'ASC_t du sirolimus (dose unique de 2 mg) de 556 % et 1014 % respectivement. L'administration concomitante de voriconazole et de sirolimus est contre-indiquée (voir « Contre-indications »). Alcaloïdes de l'ergot de seigle (substrats du CYP3A4) : bien que n'ayant pas fait l'objet d'étude, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine et dihydroergotamine) et d'entraîner de l'ergotisme. L'administration concomitante de voriconazole et des alcaloïdes de l'ergot de seigle est contre-indiquée (voir « Contre-indications »). Ciclosporine (substrat du CYP3A4) : chez des transplantés rénaux stables, le voriconazole a augmenté la C_{max} et l'ASC_t de la ciclosporine d'au moins 13 et 70 % respectivement. Dès lors, si un traitement par voriconazole est instauré chez un patient sous ciclosporine, il est recommandé de diviser par deux la dose de ciclosporine et de surveiller étroitement les concentrations de la ciclosporine. Une néphrotoxicité a été associée à des concentrations élevées de ciclosporine. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de ciclosporine doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire. Méthadone (substrat du CYP3A4) : chez les patients recevant une dose d'entretien de méthadone (32-100 mg une fois par jour) l'administration orale concomitante de voriconazole (400 mg deux fois par jour pendant un jour, puis 200 mg deux fois par jour pendant quatre jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC_t de la R-Méthadone pharmacologiquement active de 31% et 47% respectivement, alors que la C_{max} et l'ASC_t de l'énantiomère-S ont augmenté d'environ 65% et 103% respectivement. Lors d'une administration concomitante avec la méthadone, les concentrations plasmatiques du voriconazole étaient comparables aux taux de voriconazole (données historiques) chez des sujets sains sans traitement associé. Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés à une augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone, incluant un allongement de l'intervalle QT, est recommandée en cas d'administration concomitante avec le voriconazole. Une réduction de la posologie de la méthadone peut être nécessaire. Opiacés d'action rapide (substrat du CYP3A4) : L'administration orale de voriconazole à l'état d'équilibre augmente de six fois l'ASC_t d'une dose unique d'alfentanil. Une réduction de la dose d'alfentanil et des autres opiacés d'action rapide, de structure similaire à l'alfentanil et métabolisés par le CYP3A4 (par ex. fentanyl et sufentanil) doit être envisagée lors de la co-administration avec le voriconazole (voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »). Tacrolimus (substrat du CYP3A4) : le voriconazole a augmenté

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

la C_{max} et l'ASC_τ (aire sous la courbe de la concentration plasmatique/temps jusqu'à la dernière mesure possible) du tacrolimus (dose unique de 0,1 mg/kg) de 117 et 221 % respectivement. Dès lors, si un traitement par voriconazole est instauré chez un patient déjà sous tacrolimus, il est recommandé de diviser par trois la dose de tacrolimus et de surveiller étroitement les concentrations de ce médicament. Des concentrations augmentées de tacrolimus ont été associées à une néphrotoxicité. Quand le traitement par voriconazole est interrompu, les concentrations de tacrolimus doivent être étroitement surveillées et la dose augmentée si nécessaire.

Anticoagulants oraux :
Warfarine (substrat du CYP2C9) : l'administration concomitante de voriconazole (300 mg deux fois par jour) et de warfarine (dose unique de 30 mg) a augmenté le temps de prothrombine maximal de 93 %. Une surveillance étroite du temps de prothrombine est donc recommandée en cas de co-administration de ces deux médicaments.

Autres anticoagulants oraux, p. ex. phenprocoumone, acénocoumarol (substrats du CYP2C9 et du CYP3A4) : bien que non étudié, le voriconazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des coumarines et donc d'augmenter le temps de prothrombine. Si des patients sous coumarines sont traités simultanément par voriconazole, le temps de prothrombine doit être mesuré régulièrement et la posologie des anticoagulants doit être ajustée en conséquence.

Sulfonylurées (substrats du CYP2C9) : bien que n'ayant pas fait l'objet d'étude, le voriconazole est susceptible d'augmenter les taux plasmatiques des sulfonylurées (ex. tolbutamide, glipizide et glyburide) et donc de provoquer une hypoglycémie. Une surveillance étroite de la glycémie est donc recommandée en cas de co-administration.

Statines (substrats du CYP3A4) : bien que n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques, le voriconazole inhibe le métabolisme de la lovastatine *in vitro* (microsomes hépatiques humains). Par conséquent, le voriconazole pourrait augmenter les taux plasmatiques des statines qui sont métabolisées par le CYP3A4. Une adaptation posologique de la statine doit être envisagée en cas de co-administration car de fortes concentrations de statines ont été associées à une rhabdomyolyse.

Benzodiazépines (substrats du CYP3A4) : bien que ce point n'ait pas fait l'objet d'études cliniques le voriconazole inhibe le métabolisme du midazolam *in vitro* (microsomes hépatiques humains). Par conséquent, le voriconazole est susceptible d'augmenter les taux plasmatiques des benzodiazépines qui sont métabolisées par le CYP3A4 (midazolam et triazolam) et d'induire une action sédatrice prolongée. Une adaptation posologique des benzodiazépines doit être envisagée en cas de co-administration.

Alcaloïdes de la pervenche (substrats du CYP3A4) : bien que n'ayant pas fait l'objet d'études, le voriconazole pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de ces alcaloïdes (vincristine et vinblastine) et provoquer une neurotoxicité.

Prednisolone (substrat du CYP3A4) : le voriconazole a augmenté la C_{max} et l'ASC_τ de la prednisolone (dose unique de 60 mg) de 11 et 34 %, respectivement. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Digoxine (transport médié par la P-glycoprotéine) : le voriconazole n'a pas eu d'effets significatifs sur la C_{max} et l'ASC_τ de la digoxine (0,25 mg une fois par jour).

Acide mycophénolique (substrat de l'UDP-glucuronyl transférase) : le voriconazole n'a eu aucun effet sur la C_{max} et l'ASC_τ de l'acide mycophénolique (dose unique de 1g de mycophénolate mofetil).

Anti-Inflammatoires Non-Steroidiens (substrats du CYP2C9) : Le voriconazole a augmenté la C_{max} et l'ASC de l'ibuprofène (400 mg en dose unique) de 20% et 100%, respectivement. Le voriconazole a augmenté la C_{max} et l'ASC du diclofenac (50 mg en dose unique) de 114% et 78%, respectivement. Un suivi régulier des effets indésirables et de la toxicité liés à l'administration des AINS est recommandé. Un ajustement de la dose d'AINS peut être nécessaire.

Interactions réciproques :
Phénytoïne (substrat du CYP2C9 et puissant inducteur du CYP450) : l'administration concomitante de voriconazole et de phénytoïne doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. La phénytoïne (300 mg une fois par jour) diminue la C_{max} et l'ASC_τ du voriconazole de 49 et 69 % respectivement. Le voriconazole (400 mg deux fois par jour, voir « Posologie et mode d'administration ») a augmenté la C_{max} et l'ASC_τ de la phénytoïne (300 mg une fois par jour) de 67 et 81% respectivement. Une surveillance étroite des taux plasmatiques de phénytoïne est recommandée en cas de coadministration de voriconazole et de phénytoïne. La phénytoïne peut être administrée simultanément au voriconazole si la dose d'entretien du voriconazole est augmentée à 5 mg/kg IV deux fois par jour, ou de 200 à 400 mg pour la voie orale, deux fois par jour (de 100 à 200 mg per os deux fois par jour chez les patients de moins de 40 kg). Voir « Posologie et mode d'administration ».

Rifabutine (inducteur du CYP450) : l'administration concomitante de voriconazole et de rifabutine doit être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru. La rifabutine (300 mg une fois par jour) a entraîné une diminution de la C_{max} et de l'ASC_τ du voriconazole administré à une dose de 200 mg deux fois par jour de 69 et 78 % respectivement. Lors de l'administration concomitante de rifabutine, la C_{max} et l'ASC_τ du voriconazole (350 mg deux fois par jour) étaient de 96 et 68% respectivement comparé à celles du voriconazole administré seul à une dose de 200 mg deux fois par jour. Le voriconazole (400 mg deux fois par jour) augmentait la C_{max} et l'ASC_τ de la rifabutine de 104

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

et 87 % respectivement, comparé à celles du voriconazole administré seul à une dose de 200 mg deux fois par jour. Le voriconazole à une dose de 400 mg deux fois par jour a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l' ASC_t de la rifabutine de 195 et 331 % respectivement. Si l'administration concomitante de rifabutine avec le voriconazole est justifiée, alors la dose d'entretien de voriconazole pourra être augmentée à 5mg/kg IV deux fois par jour ou de 200 mg à 350 mg per os deux fois par jour (100 mg à 200 mg per os deux fois par jour pour les patients de moins de 40 kg). (Voir « Posologie et mode d'administration »). Une surveillance étroite de la numération globulaire complète et des événements indésirables liés à la rifabutine (uvéite) est recommandée en cas d'administration concomitante de rifabutine et de voriconazole. Oméprazole (inhibiteur du CYP2C19 ; substrat du CYP2C19 et du CYP3A4) : l'oméprazole (40 mg une fois par jour) a augmenté la C_{max} et l' ASC_t du voriconazole de 15 et 41 % respectivement. Aucune adaptation de la posologie du voriconazole n'est recommandée. Le voriconazole a augmenté la C_{max} et l' ASC_t de l'oméprazole de 116 et 280% respectivement. Lorsqu'un traitement par voriconazole est initié chez un patient recevant déjà de l'oméprazole, il est recommandé de diminuer de moitié la dose d'oméprazole. Le métabolisme d'autres inhibiteurs de la pompe à protons substrats du CYP 2C19, pourrait également être inhibé par le voriconazole. Contraceptifs oraux : l'administration concomitante du voriconazole et d'un contraceptif oral (1 mg de noréthistérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol; une prise par jour) chez des sujets sains de sexe féminin, a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l' ASC_t de l'éthinylestradiol (de 36% et 61% respectivement) et de noréthistérone (de 15% et 53% respectivement). La C_{max} et l' ASC_t de voriconazole ont augmenté respectivement de 14% et 46%. Les taux de voriconazole devraient revenir à des taux standards pendant les 7 jours d'arrêt du contraceptif oral. Comme le ratio entre la noréthistérone et l'éthinylestradiol est resté similaire au cours de l'interaction avec le voriconazole, l'activité contraceptive ne devrait probablement pas être modifiée. Bien qu'aucune augmentation de l'incidence des événements indésirables hormonaux n'ait été observée lors de l'étude d'interactions médicamenteuses, des taux plus élevés d'estrogènes et de progestatifs pourraient notamment entraîner des nausées et des troubles menstruels. Les contraceptifs oraux contenant des doses autres que 1 mg de noréthistérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol n'ont pas été étudiés. Agents antirétroviraux : Indinavir (inhibiteur et substrat du CYP3A4) : l'indinavir (800 mg trois fois par jour) n'a pas eu d'effets significatifs sur la C_{max} , la C_{min} et l' ASC_t du voriconazole. Le voriconazole n'a pas eu d'effets significatifs sur la C_{max} et l' ASC_t de l'indinavir (800 mg trois fois par jour). Autres inhibiteurs de la protéase du VIH (inhibiteurs du CYP3A4) : des études *in vitro* suggèrent que le voriconazole pourrait inhiber le métabolisme des inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. saquinavir, amprenavir et nelfinavir). Des études *in vitro* ont également montré que le métabolisme du voriconazole pourrait être inhibé par les inhibiteurs de la protéase du VIH. Cependant, les résultats de l'administration du voriconazole avec d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH ne peuvent être extrapolés à l'homme à partir d'études *in vitro* uniquement. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité en cas d'administration concomitante de voriconazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH. L'efavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase reverse) (inducteur du CYP450 ; inhibiteur et substrat du CYP3A4) : L'administration concomitante d'efavirenz et de voriconazole aux doses habituelles est contre-indiquée. L'efavirenz (400 mg par jour par voie orale) a diminué la C_{max} et l' ASC_t , à l'état d'équilibre, du voriconazole en moyenne de 61 % et 77 % respectivement chez des sujets sains. Dans la même étude, à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques du voriconazole ont augmenté les concentrations à l'état d'équilibre de l'efavirenz, la C_{max} et l' ASC_t , en moyenne de 38 % et 44% respectivement chez les sujets sains. Dans une étude séparée chez des volontaires sains, l'administration de voriconazole à la dose de 300 mg deux fois par jour, associée à une faible dose d'efavirenz (300 mg une fois par jour) n'a pas conduit à une exposition suffisante en voriconazole. Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de 400 mg de voriconazole deux fois par jour et de 300 mg d'efavirenz une fois par jour par voie orale, a diminué l' ASC_t du voriconazole de 7% et a augmenté la C_{max} de 23%, comparativement à l'administration de 200 mg de voriconazole seul deux fois par jour. L'administration concomitante a augmenté l' ASC_t de l'efavirenz de 17% et la C_{max} était équivalente, comparée à l'administration de 600 mg d'efavirenz seul une fois par jour. Ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Lors de l'administration concomitante du voriconazole et de l'efavirenz, la dose d'entretien du voriconazole doit être augmentée à 400 mg deux fois par jour et la dose d'efavirenz doit être diminuée de 50 % soit 300 mg une fois par jour (voir « Posologie et mode d'administration »). Lorsque le traitement par voriconazole est arrêté, la dose initiale d'efavirenz doit être rétablie. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse (NNRTI) (substrats du CYP3A4 ; inducteurs ou inhibiteurs du CYP450) : des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du voriconazole pouvait être inhibé par la delavirdine.

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

Bien que ce point n'ait pas été étudié, il se pourrait que le métabolisme du voriconazole soit modifié par la névirapine. Une étude *in vivo* a montré que le voriconazole inhibe le métabolisme de l'efavirenz. Le voriconazole pourrait aussi inhiber le métabolisme des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse autres que l'efavirenz. Les patients doivent être étroitement surveillés en cas d'administration simultanée d'un médicament de cette classe et de voriconazole afin de détecter tout signe de toxicité médicamenteuse et/ou de perte d'efficacité. Un ajustement des doses est nécessaire lors de la co-administration du voriconazole et de l'efavirenz (voir « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

- **Grossesse et allaitement** : Grossesse : il n'existe pas de données pertinentes sur l'emploi du voriconazole chez les femmes enceintes. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir « Données de sécurité précliniques »). En clinique, le risque potentiel n'est pas connu. VFEND ne doit pas être utilisé durant la grossesse sauf si les bénéfices escomptés pour la mère sont clairement supérieurs aux risques encourus par le fœtus. Femmes en âge de procréer : les femmes en âge de procréer doivent obligatoirement utiliser une contraception efficace au cours du traitement. Allaitement : l'excrétion du voriconazole dans le lait maternel n'a pas été étudiée. L'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement par VFEND.
- **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : VFEND peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut provoquer des modifications transitoires et réversibles de la vision, notamment une vision trouble, une acuité visuelle altérée/améliorée et/ou une photophobie. Les patients doivent donc éviter toute activité potentiellement dangereuse, telle que la conduite d'un véhicule ou la manipulation de machines, lorsqu'ils présentent ces symptômes.
- **Effets indésirables** : La sécurité d'emploi du voriconazole est fondée sur une banque de données globale incluant plus de 2000 sujets (dont 1655 patients inclus dans des essais cliniques). Il s'agit d'une population hétérogène, avec des patients présentant des hémopathies malignes, des patients infectés par le VIH et présentant des candidoses œsophagiennes et des infections fongiques réfractaires, des patients non neutropéniques avec candidémie ou aspergillose et des volontaires sains. Chez 561 patients, la durée de traitement a dépassé 12 semaines dont 136 ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois. Comme la plupart des études a été réalisée en ouvert, le tableau ci-dessous reprend tous les événements indésirables ayant un lien de causalité possible, par classe d'organes et par fréquence (très fréquents >1/10 ; fréquents > 1/100 et <1/10 ; peu fréquents > 1/1000 et < 1/100 ; et rares \geq /10 000 et < 1/1000 et très rare < 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants : troubles de la vision, pyrexie, rash, vomissements, nausées, diarrhée, céphalées, œdèmes périphériques et douleurs abdominales. Ces événements indésirables sont en général d'intensité légère à modérée. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée lors de l'analyse des données de sécurité d'emploi en fonction de l'âge, la race ou le sexe. **Effets indésirables rapportés chez des sujets traités par le voriconazole** :

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

Classe organe	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Gastro-entérite, syndrome pseudo-grippal,
Rare	Colite pseudomembraneuse
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Pancytopénie, myélosuppression, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, purpura.
Peu fréquent	Coagulation intravasculaire disséminée, agranulocytose, lymphadénopathie, éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Sinusite
Peu fréquent	Réaction anaphylactoïde, hypersensibilité
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Insuffisance cortico-surrénalienne
Rare	Hyperthyroïdie, hypothyroïdie
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie, hypokaliémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Dépression, hallucinations, anxiété
Rare	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Etourdissements, état confusionnel, tremblements, agitation, paresthésie

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

Peu fréquent	œdème cérébral, ataxie, diplopie, vertiges, hypoesthésie
Rare	Convulsions, encéphalopathie, syndrome de Guillain-Barré, syndrome extra-pyramidal, neuropathie périphérique
Affections oculaires	
Très fréquent	Troubles visuels (incluant vision trouble (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), chromatopsie et photophobie)
Peu fréquent	œdème papillaire (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), neuropathie optique (incluant névrite optique, voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), nystagmus, sclérite, blépharite
Rare	Atrophie optique, hémorragie rétinienne, crise oculogyre, opacité cornéenne
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare	Hypoacousie, acouphènes
Affections cardiaques	
Très fréquent	Œdème périphérique
Peu fréquent	Fibrillation ventriculaire, arythmie ventriculaire, syncope, arythmie supraventriculaire, tachycardie supraventriculaire, tachycardie, bradycardie
Rare	Torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire complet, bloc de branche, rythme nodal
Affections vasculaires	
Fréquent	Thrombophlébite, hypotension, phlébite
Rare	Lymphangite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire, détresse respiratoire, douleurs thoraciques
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée
Peu fréquent	Pancréatite, péritonite, duodénite, gingivite, glossite, oedème de la langue, dyspepsie, constipation
Rare	Dysgueusie
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Ictère, ictère cholestatique
Peu fréquent	Insuffisance hépatique, hépatite, hépatomégalie, cholécystite, cholélithiase
Rare	Coma hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash
Fréquent	Dermatite exfoliative, œdème facial, réaction de

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

	photosensibilité, éruption maculo-papuleuse, éruption maculaire, éruption papuleuse, chéillite, prurit, alopecie, erytheme
Peu fréquent	Syndrome de Stevens-Johnson, œdème angioneurotique, dermatite allergique, urticaire, hypersensibilité médicamenteuse, psoriasis
Rare	Syndrome de Lyell, érythème polymorphe, lupus érythémateux discoïde, pseudo-porphyrurie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Dorsalgie
Peu fréquent	Arthrite
Rare	Hypertonie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë, hématurie
Peu fréquent	Protéinurie, néphrite,
Rare	Nécrose tubulaire rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie
Fréquent	Réaction/inflammation au site d'injection, frissons, asthénie
Investigations	
Fréquent	Résultats élevés des tests de la fonction hépatique (y compris ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, GGT, LDH, bilirubine), augmentation de la créatinine sérique
Peu fréquent	Allongement de l'intervalle QT corrigé Augmentation de l'urée sérique, augmentation du taux de cholestérol

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

Troubles visuels : Dans les études cliniques les troubles visuels liés au traitement par le voriconazole ont été très fréquents. Dans ces études, aussi bien pour un traitement court terme que long terme, environ 30 % des sujets ont présenté une perception visuelle soit altérée soit renforcée, une vision trouble, des changements de la perception des couleurs ou une photophobie. Ces troubles visuels étaient transitoires et totalement réversibles, la majorité d'entre eux ayant disparu spontanément en 60 minutes et aucun effet visuel cliniquement significatif n'a été observé. Il a semblé que ces effets s'atténuaient en cas d'administration répétée de voriconazole. Les troubles visuels étaient généralement d'intensité légère ; ils n'ont que rarement entraîné un arrêt du traitement et n'étaient pas associés à des séquelles à long terme. Les troubles visuels peuvent être dus à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées. Le mode d'action est inconnu, bien que le site d'action se trouve vraisemblablement dans la rétine. Au cours d'une étude chez des volontaires sains portant sur l'effet du voriconazole sur la fonction rétinienne, le voriconazole a entraîné une diminution de l'amplitude de l'onde de l'électrorétinogramme (ERG). L'ERG mesure les courants électriques dans la rétine. Les modifications de l'ERG n'ont pas progressé pendant les 29 jours de traitement et ont été complètement réversibles à l'arrêt du voriconazole.

Réactions dermatologiques : les réactions dermatologiques étaient fréquentes chez les patients traités par voriconazole dans les essais cliniques. Toutefois, ces patients souffraient d'affections sous-jacentes graves et recevaient de nombreux médicaments simultanément. La plupart de ces éruptions étaient d'intensité légère à modérée. Dans de rares cas, des réactions cutanées graves ont été observées sous VFEND, y compris syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et érythème polymorphe. Les patients qui développent une éruption cutanée doivent être étroitement surveillés; le traitement par VFEND doit être interrompu si les lésions progressent. Des réactions de

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

photosensibilité ont été signalées, en particulier lors des traitements à long terme (voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »). Tests de la fonction hépatique : au cours du programme clinique de voriconazole, l'incidence globale des anomalies cliniquement significatives portant sur les transaminases était de 13,4 % (200/1493) des sujets traités par voriconazole. Les anomalies des tests de la fonction hépatique peuvent être dues à des concentrations plasmatiques et / ou à des doses plus élevées . La majorité de ces tests anormaux a été résolue au cours du traitement soit sans adaptation posologique, soit après adaptation posologique, ou après arrêt du traitement. Dans des cas peu fréquents, chez des patients présentant d'autres affections sous-jacentes sévères, le voriconazole a été impliqué dans des cas de toxicité hépatique sévère, y compris des cas d'ictère, de rares cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique ayant entraîné la mort (voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »). Réactions liées à la perfusion : lors de la perfusion de voriconazole par voie intraveineuse chez des sujets sains, ont été observées, des réactions de type anaphylactoïdes incluant flush, fièvre, sueurs, tachycardie, oppression thoracique, dyspnée, évanouissement, nausée, prurit et rash. Les symptômes sont apparus dès la mise en place de la perfusion. (voir « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »). Utilisation en pédiatrie : La sécurité d'emploi du voriconazole a été étudiée chez 245 enfants âgés de 2 à moins de 12 ans qui ont été traités avec le voriconazole dans le cadre d'études pharmacocinétiques (87 enfants) et de programmes d'usage compassionnel (158 enfants). Le profil des effets indésirables de ces 245 enfants était similaire à celui des adultes, toutefois les données obtenues depuis la commercialisation suggèrent que les réactions cutanées (particulièrement les érythèmes) pourraient être plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes). Chez 22 patients âgés de moins de 2 ans ayant reçu du voriconazole dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, les effets indésirables suivants (pour lesquels une relation avec le voriconazole ne pouvait être exclue) ont été rapportés : réaction de photosensibilité (1), arythmie (1), pancréatite (1), augmentation de la bilirubine sanguine (1), élévation des enzymes hépatiques (1), rash (1) et œdème papillaire (1). Depuis la commercialisation, des cas de pancréatite ont été rapportés chez des enfants.

• **Surdosage** : au cours des études cliniques, 3 cas de surdosage accidentel se sont produits, tous chez des enfants, qui ont reçu des doses allant jusqu'à 5 fois la dose recommandée de voriconazole par voie intraveineuse. Un seul cas de photophobie d'une durée de 10 minutes a été signalé. Il n'existe pas d'antidote connu pour le voriconazole. Le voriconazole est hémodialysé à une clairance de 121 ml/min. Le véhicule intraveineux, la SBECD, est hémodialysé à une clairance de 55 ml/min. En cas de surdosage, l'hémodialyse peut aider à éliminer le voriconazole et la SBECD de l'organisme.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : • **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique ; code ATC J02AC03. Antifongiques systémiques ; dérivés triazolés.

Mécanisme d'action : *In vitro*, le voriconazole présente une activité antifongique à large spectre et son activité est puissante contre les espèces de *Candida* (y compris *C. krusei* résistant au fluconazole, et les souches résistantes de *C. glabrata* et *C. albicans*) ; il a une activité fongicide contre toutes les espèces d'*Aspergillus* testées. En outre, le voriconazole a une activité fongicide *in vitro* contre les champignons pathogènes émergents, y compris *Scedosporium* et *Fusarium*, qui ne sont que partiellement sensibles aux antifongiques existants. Le voriconazole agit par inhibition de l'étape 14 α -stérol déméthylation médiée par le cytochrome P450, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol. Au cours d'études chez l'animal, une corrélation a été observée entre les valeurs de la concentration minimale inhibitrice et l'efficacité contre des mycoses expérimentales. Par contre, dans les études cliniques, il ne semble y avoir aucune corrélation entre les valeurs de concentration minimale inhibitrice et le résultat clinique. En outre, il ne semble pas y avoir de corrélation entre les taux plasmatiques et le résultat clinique. Ceci est typique des antimycosiques azolés. **Microbiologie** : L'efficacité clinique du voriconazole (avec réponse partielle ou complète, Expérience clinique) a été démontrée sur *Aspergillus* spp., dont *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger* et *A. nidulans*, *Candida* spp., dont *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et un nombre limité de *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, et *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp. y compris *S. apiospermum*, *S. prolificans*, et *Fusarium* spp.. Les autres infections fongiques traitées (avec souvent réponse partielle ou complète), ont inclus des cas isolés d'infections à *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp., dont *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* et *Trichosporon* spp., y compris les infections à *T. beigeli*. *In vitro*, l'activité du voriconazole a été mise en évidence sur des isolats d'*Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladiophialophora* spp. et *Histoplasma capsulatum*. La plupart des souches étaient inhibées à des concentrations de voriconazole de l'ordre de 0,05 à 2 μ g/ml. Une activité *in vitro* a été mise en évidence contre les pathogènes suivants, mais la signification clinique de

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

ces résultats est inconnue : *Curvularia* spp. et *Sporothrix* spp.. Des échantillons doivent être obtenus pour culture fongique et d'autres tests de laboratoire appropriés (sérologie, histopathologie), avant de débiter le traitement, afin d'isoler et d'identifier les micro-organismes responsables. Le traitement peut commencer avant que les résultats des cultures et des tests de laboratoire soient connus. Toutefois, dès que ces résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être modifié en conséquence si nécessaire. Des souches cliniques de sensibilité au voriconazole diminuée ont été identifiées. Toutefois, l'augmentation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) n'était pas systématiquement corrélée à un échec clinique ; des succès cliniques ont été signalés chez des patients infectés par des souches résistantes aux autres azolés. Il est difficile d'établir une corrélation entre l'activité *in vitro* et les résultats cliniques en raison de la complexité des patients étudiés dans les études cliniques. Les valeurs critiques de sensibilité du voriconazole ne sont pas encore établies.

Expérience clinique : dans cette rubrique, le succès clinique est défini par une réponse complète ou partielle. Infections à *Aspergillus* - efficacité chez les patients présentant une infection à *Aspergillus* et à pronostic défavorable : le voriconazole présente une activité fongicide *in vitro* contre *Aspergillus* spp.. L'efficacité du voriconazole et son bénéfice en terme de survie comparés à l'amphotéricine B conventionnelle dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive aiguë ont été démontrés dans une étude ouverte, randomisée, multicentrique chez 277 patients immunodéprimés traités pendant 12 semaines. Une réponse globale satisfaisante (résolution partielle ou complète de toute la symptomatologie associée et de toutes les anomalies radiographiques et bronchoscopiques présentes à l'inclusion) a été observée chez 53% des patients recevant le voriconazole versus 31% des patients recevant le comparateur. Le taux de survie à 84 jours sous voriconazole était plus élevé de manière statistiquement significative par rapport au comparateur, et un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif a été observé en faveur du voriconazole à la fois pour le temps de survie et le délai avant arrêt du traitement dû à la toxicité. Cette étude a confirmé les observations d'une étude prospective antérieure où une issue positive chez des sujets présentant des facteurs de risque de pronostic défavorable, y compris réaction du greffon contre l'hôte et en particulier, infections cérébrales (généralement associées à une mortalité d'environ 100%). Les études incluaient les aspergilloses cérébrales, sinusales, pulmonaires et disséminées chez des patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou d'organes, souffrant d'hémopathies malignes, de cancer ou du SIDA. Candidémies chez les patients non neutropéniques : L'efficacité du voriconazole comparé au schéma amphotéricine B suivie de fluconazole dans le traitement des candidémies a été démontrée au cours d'une étude comparative en ouvert. Trois cent soixante-dix patients non neutropéniques (âgés de plus de 12 ans) présentant une candidémie documentée ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 248 traités par voriconazole. Neuf sujets inclus dans le groupe voriconazole et cinq inclus dans le groupe amphotéricine B suivie de fluconazole présentaient également une infection fongique profonde documentée. Les patients insuffisants rénaux ont été exclus de l'étude. La durée médiane de traitement a été de 15 jours dans les deux bras de traitement. Dans l'analyse principale, la réponse favorable évaluée en aveugle, par un comité indépendant (Data Review Committee) était définie comme étant la résolution ou l'amélioration de tous les signes et symptômes cliniques de l'infection avec éradication de *Candida* du sang et des sites profonds infectés, 12 semaines après la fin du traitement (EOT). Les patients pour lesquels aucune évaluation n'a été faite 12 semaines après la fin du traitement ont été considérés comme des échecs. Dans cette analyse, une réponse favorable a été observée chez 41 % des patients inclus dans les deux bras de traitement. Dans une analyse secondaire, pour laquelle ont été utilisées les évaluations réalisées par le comité indépendant–au dernier temps d'évaluation (fin du traitement, 2, 6, ou 12 semaines après la fin du traitement), le voriconazole et le schéma amphotéricine B suivie de fluconazole ont montré des taux de réponse favorable de 65 % et 71 %, respectivement. Les évaluations des réponses favorables réalisées par l'investigateur à chacun de ces temps d'évaluation sont indiquées dans le tableau suivant.

Temps d'évaluation	Voriconazole (N = 248)	Amphotéricine fluconazole (N = 122)	B →
EOT	178 (72 %)	88 (72 %)	
2 semaines après l'EOT	125 (50 %)	62 (51 %)	
6 semaines après l'EOT	104 (42 %)	55 (45 %)	
12 semaines après l'EOT	104 (42 %)	51 (42 %)	

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

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

C. glabrata (5 réponses complètes, 1 réponse partielle). Des données limitées de sensibilité étayent les données d'efficacité clinique. Infections à *Scedosporium* et *Fusarium* : le voriconazole est efficace contre les champignons pathogènes rares suivants : *Scedosporium* spp. : une réponse positive au traitement sous voriconazole a été observée chez 16 patients sur 28 (6 réponses complètes, 10 partielles) présentant une infection à *S. apiospermum* et chez 2 patients sur 7 (2 réponses partielles) présentant une infection à *S. prolificans*. En outre, une réponse positive a été signalée chez 1 patient sur 3 présentant des infections dues à plus d'un organisme dont *Scedosporium* spp.. *Fusarium* spp. : 7 patients sur 17 (3 réponses complètes, 4 partielles) ont été traités avec succès par voriconazole. Parmi ces 7 patients, 3 présentaient une infection oculaire, 1 une infection sinusale et 3 une infection disséminée. Quatre autres patients présentant une fusariose avaient une infection causée par plusieurs micro-organismes. Chez 2 d'entre eux, le traitement a permis une issue favorable. La plupart des patients traités par voriconazole contre les infections rares décrites ci-dessus s'étaient montrés intolérants ou réfractaires au traitement antifongique antérieur. Durée du traitement : dans les études cliniques, 561 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 12 semaines; 136 patients ont reçu du voriconazole pendant plus de 6 mois. Expérience en pédiatrie : soixante et un enfants âgés de 9 mois à 15 ans présentant une infection fongique invasive avérée ou probable ont été traités par voriconazole. Cette population incluait 34 patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans et 20 patients âgés de 12 à 15 ans. La majorité (57/61) n'avait pas répondu aux traitements antifongiques administrés antérieurement. Les essais cliniques incluaient 5 patients âgés de 12 à 15 ans, les autres patients ont reçu du voriconazole dans le cadre d'un usage compassionnel. Les maladies sous-jacentes de ces patients comprenaient des hémopathies malignes, de l'anémie médullaire (27 patients) et la granulomatose familiale chronique (14 patients). L'infection fongique la plus fréquemment traitée était l'aspergillose (43/61 ; 70 %). Etudes cliniques portant sur l'intervalle QT : une étude en cross-over, contrôlée contre placebo, randomisée, à dose unique, destinée à évaluer l'effet sur l'intervalle QT, a été conduite chez des volontaires sains avec trois doses orales de voriconazole et de kétoconazole. Les allongements maximaux moyens du QT_c, à partir de la valeur basale, ajustés par rapport au placebo, après 800, 1200 et 1600 mg de voriconazole ont été respectivement de 5.1, 4.8, 8.2 msec et de 7.0 msec après 800 mg de kétoconazole. Aucun patient, quel que soit le groupe, n'a eu d'allongement du QT_c ≥ 60 msec par rapport à la valeur basale et aucun sujet n'a présenté d'intervalle dépassant la valeur seuil de 500 msec jugée cliniquement significative. • **Propriétés pharmacocinétiques : Généralités** : le profil pharmacocinétique du voriconazole a été établi chez des sujets sains, dans des populations particulières ainsi que dans des populations de malades. Après administration orale de 200 ou 300 mg deux fois par jour pendant 14 jours chez des patients à risque d'aspergillose (principalement des patients présentant des néoplasmes malins des tissus lymphatiques ou hématopoïétiques), les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament (absorption rapide et constante, accumulation et évolution non linéaire) correspondent à celles observées chez des sujets sains. Le voriconazole a un profil pharmacocinétique non linéaire dû à une saturation de son métabolisme. L'exposition augmente de façon plus que proportionnelle à la dose. Il est estimé qu'en moyenne, une augmentation de la posologie orale de 200 mg 2 fois par jour à 300 mg 2 fois par jour multiplie l'exposition (ASC_τ) par 2,5. Après administration des doses de charge recommandées par voie intraveineuse ou orale, des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre sont atteintes dans les premières 24 heures suivant la prise. Sans la dose de charge, le voriconazole s'accumule après administrations répétées deux fois par jour ; des taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont obtenus au jour 6 chez la plupart des patients. Absorption : le voriconazole est absorbé rapidement et presque complètement après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étant atteintes 1 à 2 heures après la prise. La biodisponibilité absolue du voriconazole après administration orale est d'environ 96 %. Suspension buvable : la bioéquivalence a été établie entre le comprimé de 200 mg et la suspension buvable à 40 mg/ml lors de l'administration d'une dose de 200 mg. La prise simultanée de voriconazole suspension buvable en doses multiples et d'un repas riche en graisses réduit la C_{max} et l'ASC_τ de 58 % et 37% respectivement. Comprimé/Solution pour perfusion : la prise simultanée de voriconazole en doses multiples et d'un repas riche en graisses réduit la C_{max} et l'ASC_τ de 34 et 24 % respectivement. L'absorption du voriconazole n'est pas influencée par les changements du pH gastrique. Distribution : le volume de distribution à l'état d'équilibre du voriconazole est d'environ 4,6 l/kg, ce qui suggère une distribution importante dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 58 %. Au cours d'un programme compassionnel, les échantillons de liquide céphalorachidien de 8 patients ont montré des concentrations détectables de voriconazole chez tous ces patients. Métabolisme : des études *in vitro* ont montré que le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes du cytochrome hépatique P450, CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4. La variabilité inter-individuelle du profil pharmacocinétique du voriconazole est importante. Des études *in vivo* ont montré

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

que le CYP2C19 joue un rôle significatif dans le métabolisme du voriconazole. Cette enzyme est caractérisée par son polymorphisme génétique. Par exemple 15 à 20% des populations asiatiques sont à même d'être des métaboliseurs lents. Dans les populations caucasiennes et noires, la prévalence des métaboliseurs lents est de 3 à 5 %. Les études menées chez des sujets sains issus des populations caucasiennes et japonaises ont montré que les métaboliseurs lents ont, en moyenne, une exposition (ASC_t) au voriconazole quatre fois supérieure à celle de leurs équivalents homozygotes métaboliseurs rapides. Les métaboliseurs rapides hétérozygotes ont une exposition au voriconazole en moyenne deux fois plus élevée que leurs équivalents homozygotes. Le métabolite principal du voriconazole est le N-oxyde, qui représente 72 % des métabolites radio-marqués circulant dans le plasma. Ce métabolite a une activité antifongique minime, il ne contribue pas à l'efficacité globale du voriconazole. **Élimination** : le voriconazole est éliminé par métabolisation hépatique ; moins de 2 % de la dose étant excrétée sous forme inchangée dans les urines. Après administration d'une dose radio-marquée de voriconazole, environ 80 % de la radioactivité est retrouvée dans l'urine en cas d'administrations intraveineuses répétées, et environ 83 % en cas d'administrations orales répétées. La plus grande partie (>94 %) de la radioactivité totale est excrétée dans les premières 96 heures suivant l'administration, qu'elle soit orale ou intraveineuse. La demi-vie d'élimination terminale du voriconazole dépend de la dose administrée et est d'environ 6 heures pour une dose de 200 mg (voie orale). Le profil pharmacocinétique étant non linéaire, la demi-vie d'élimination ne permet pas de prévoir l'accumulation ou l'élimination du voriconazole. **Rapports entre paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques** : Dans 10 essais cliniques, la médiane des concentrations plasmatiques moyennes et maximales chez les sujets pris individuellement était respectivement de 2425 ng/ml (fourchette interquartile : 1193 à 4380 ng/ml) et de 3742 ng/ml (fourchette interquartile : 2027 à 6302 ng/ml). Aucune relation positive n'a été observée entre les concentrations plasmatiques moyennes, maximales ou minimales du voriconazole et son efficacité dans les essais cliniques. Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des données issues des essais cliniques ont permis d'établir une relation positive entre les concentrations plasmatiques de voriconazole et les anomalies des tests de la fonction hépatique ainsi que les troubles visuels. **Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers** : **Sexe** : Dans une étude à administrations répétées par voie orale, la C_{max} et l' ASC_t de femmes jeunes et saines étaient respectivement de 83 et 113 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans) et sains. Dans la même étude, chez les sujets âgés sains (≥ 65 ans), aucune différence significative de la C_{max} et de l' ASC_t n'a été observée entre les femmes et les hommes. Dans le programme clinique, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction du sexe. La tolérance et les concentrations plasmatiques observées chez les hommes et les femmes étaient semblables. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe. **Sujets âgés** : dans une étude à administrations répétées par voie orale, chez des sujets sains, la C_{max} et l' ASC_t des hommes âgés (≥ 65 ans) étaient respectivement de 61 et 86 % supérieures aux valeurs observées chez des hommes jeunes (18 à 45 ans). Aucune différence significative de C_{max} et d' ASC_t n'a été enregistrée chez les sujets féminins sains, que ces femmes soient âgées (≥ 65 ans) ou jeunes (18-45 ans). Dans les essais cliniques, aucune adaptation posologique n'a été effectuée en fonction de l'âge. L'existence d'un rapport entre les concentrations plasmatiques et l'âge a été montrée. La tolérance était semblable chez les patients âgés et jeunes. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés (voir « Posologie et mode d'administration »). **En pédiatrie** : - **Comprimé/Suspension buvable** : La dose orale recommandée en pédiatrie est basée sur les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez 47 enfants immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans, qui ont reçu des doses multiples de 4 et 6 mg/kg deux fois par jour de la suspension buvable. Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations pédiatrique et adulte a montré que pour obtenir des expositions comparables à celles obtenues chez les adultes suite à l'administration d'une dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour, il fallait administrer 200 mg de suspension buvable deux fois par jour chez les enfants indépendamment de leur poids. Chez les enfants, il y a une tendance générale vers une faible biodisponibilité pour des poids corporels plus faible et une biodisponibilité élevée pour des poids corporels plus élevés (approchant la mesure démontrée chez les adultes). Selon l'analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation de la dose en fonction de l'âge et du poids n'est justifiée chez les patients âgés de 2 à moins de 12 ans lors de l'administration de la suspension buvable à raison de 200 mg deux fois par jour. Une dose de charge n'est pas indiquée chez les enfants. La biodisponibilité orale peut, toutefois, être limitée chez les enfants qui souffrent de malabsorption et qui présentent un très faible poids pour leur âge. Dans ce cas, l'administration du voriconazole par voie intraveineuse est recommandée. - **Solution pour perfusion** : La dose

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

intraveineuse recommandée chez les enfants est basée sur une analyse pharmacocinétique de population effectuée à partir des données cumulées de 82 enfants immunodéprimés âgés de 2 à moins de 12 ans, qui ont été évalués dans trois études pharmacocinétiques (examinant des doses intraveineuses uniques de 3 et 4 mg/kg deux fois par jour, des doses intraveineuses multiples de 3, 4, 6 et 8 mg/kg deux fois par jour et des doses multiples de la suspension buvable de 4 et 6 mg/kg deux fois par jour). La majorité des patients a reçu plus d'une dose, la durée maximale d'administration étant de 30 jours. Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations pédiatrique et adulte a montré que, pour obtenir des expositions comparables à celles obtenues chez les adultes suite à l'administration de doses d'entretien intraveineuses de 4 mg/kg deux fois par jour, il fallait administrer des doses d'entretien intraveineuses de 7 mg/kg deux fois par jour chez les enfants. L'utilisation d'une dose d'entretien intraveineuse plus élevée chez les enfants que chez les adultes reflète la plus grande capacité d'élimination chez les enfants, due à un rapport plus élevé entre la masse hépatique et la masse corporelle. Pour obtenir des expositions comparables à celles obtenues chez les adultes suite à l'administration de doses d'entretien intraveineuses de 3 mg/kg deux fois par jour, il faut administrer des doses d'entretien intraveineuses de 4 mg/kg deux fois par jour chez les enfants. Selon l'analyse pharmacocinétique de population, aucune dose de charge et aucune adaptation de la dose en fonction de l'âge n'est justifiée chez les patients âgés de 2 à moins de 12 ans.

Insuffisance rénale : - **Comprimé/Suspension buvable** : dans une étude utilisant une dose orale unique (200 mg) chez des sujets ayant une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 41 à 60 ml/min) à sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min), la pharmacocinétique du voriconazole n'a pas été significativement modifiée par l'insuffisance rénale. La liaison aux protéines plasmatiques du voriconazole était semblable chez les sujets présentant, à des degrés divers, une insuffisance rénale. Voir les recommandations posologiques et de surveillance aux rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi ». - **Poudre pour solution pour perfusion** : chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal modéré à sévère (créatininémie > 2,5 mg/dl), il se produit une accumulation du véhicule intraveineux SBECD. Voir les recommandations relatives au mode d'administration et à la surveillance aux rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi ».

Insuffisance hépatique : après administration d'une dose orale unique de 200 mg de voriconazole à des patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B), l'ASC_t était de 233 % supérieure à celle observée chez des sujets dont la fonction hépatique était normale. La liaison protéique du voriconazole n'était pas modifiée par l'insuffisance hépatique. Dans une étude à administrations orales répétées, l'ASC_t est similaire chez des sujets présentant une cirrhose hépatique modérée (Child-Pugh B) recevant 100 mg deux fois par jour en dose d'entretien et chez des sujets ayant une fonction hépatique normale et recevant 200 mg deux fois par jour. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir les recommandations posologiques et de surveillance aux rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

• **Données de sécurité précliniques** : Des études de toxicité à doses répétées de voriconazole ont montré que le foie est l'organe cible. Une hépatotoxicité a été observée lors d'expositions plasmatiques similaires à celles obtenues à des doses thérapeutiques chez l'homme, comme avec d'autres antifongiques. Chez le rat, la souris et le chien, le voriconazole a induit également des modifications surrénaliennes minimales. Les études conventionnelles de pharmacologie, de génotoxicité ou de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme. Les études de reproduction ont montré que le voriconazole est tératogène chez le rat et embryotoxique chez le lapin après des expositions systémiques équivalentes à celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques. Dans les études de développement pré- et postnatal menées chez le rat à des expositions moindres que celles obtenues chez l'homme aux doses thérapeutiques, le voriconazole a prolongé la durée de la gestation et du travail et a entraîné une dystocie avec une mortalité maternelle importante et a réduit la survie périnatale des jeunes rats. Les effets sur la parturition sont probablement médiés par des mécanismes spécifiques aux espèces, impliquant une diminution des taux d'estradiol et correspondent à ceux observés avec d'autres antifongiques azolés. Les données précliniques concernant le véhicule intraveineux, la SBECD, indiquent que les principaux effets observés au cours des études de toxicité à doses répétées ont été une vacuolisation de l'épithélium des voies urinaires et une activation des macrophages dans le foie et les poumons. En raison du résultat positif du test GPMT (guinea pig maximisation test), le prescripteur doit tenir compte du risque d'hypersensibilité lié à la formulation intraveineuse. Les études standard de génotoxicité et de reproduction de la SBECD n'ont révélé aucun risque spécifique chez l'homme. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée sur la SBECD. Une impureté, présente dans la SBECD, s'est révélée être un alkylant mutagène, avec des signes de carcinogénicité chez le rongeur.

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

Cette impureté doit être considérée comme une substance potentiellement carcinogène chez l'homme. A la lumière de ces données, la durée d'un traitement IV ne doit pas excéder six mois.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

- **Liste des excipients :** Comprimé : Comprimé nu : lactose monohydraté, amidon prégélatinisé, croscarmellose de sodium, povidone, stéarate de magnésium. Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, triacétate de glycérol. Poudre pour solution pour perfusion : sulfobutyle éther bêta-cyclodextrine de sodium (SBECD). Poudre pour suspension buvable : saccharose, silice colloïdale, dioxyde de titane (E171), gomme xanthane, citrate de sodium, benzoate de sodium (E211), acide citrique, arôme naturel d'orange (contient de l'huile essentielle d'orange, de la maltodextrine et du tocophérol).
- **Incompatibilités :** Poudre pour solution pour perfusion : VFEND ne doit pas être perfusé via la même ligne ou le même catheter simultanément à d'autres injectables intraveineux. Lorsque la perfusion de VFEND est terminée, la ligne peut être utilisée pour l'administration d'autres injectables intraveineux. Produits sanguins et solutions concentrées d'électrolytes en perfusion de courte durée: Les perturbations électrolytiques telles que hypokaliémie, hypomagnésémie et hypocalcémie doivent être corrigées avant d'initier un traitement par le voriconazole.(voir rubrique Posologie et mode d'administration et rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) VFEND ne doit pas être administré simultanément à un produit sanguin ou à une solution concentrée d'électrolytes en perfusion de courte durée , même si les deux perfusions sont administrées via deux lignes séparées . Perfusion de nutrition parentérale totale (NPT) : Une perfusion de nutrition parentérale totale (NPT) ne doit pas être interrompue quand elle est prescrite avec VFEND, mais elle doit être perfusée via une ligne séparée. Si une perfusion est administrée via un catheter multiple lumières, la perfusion de nutrition parentérale doit être administrée via une lumière différente de celle utilisée pour VFEND. VFEND ne doit pas être dilué avec une perfusion de bicarbonate de sodium à 4,2%.La compatibilité avec des concentrations différentes est inconnue. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits que ceux spécifiés dans la rubrique « Instructions pour l'utilisation et la manipulation ». Poudre pour suspension buvable : ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments exceptés ceux mentionnés dans la rubrique « Instructions pour l'utilisation et la manipulation ». La suspension n'est pas destinée à une dilution supplémentaire avec de l'eau ou d'autres véhicules.
- **Durée de conservation :** Comprimé : 3 ans. Poudre pour solution pour perfusion : 3 ans. La poudre est une substance lyophile stérile sans conservateur pour une dose unique. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation appliquées relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures, à température comprise entre 2 et 8 °C , à moins que la dilution n'ait eu lieu dans les conditions antiseptiques contrôlées et validées. La stabilité chimique et physique en vigueur a été démontrée pour une durée de 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C. Poudre pour suspension buvable : la durée de conservation de la poudre pour suspension buvable est de 2 ans. La durée de conservation de la suspension reconstituée est de 14 jours.
- **Précautions particulières de conservation :** Comprimé : Pas de précaution particulière de conservation. Poudre pour solution pour perfusion : solution concentrée reconstituée : conserver entre 2°C et 8°C pendant 24 heures maximum au réfrigérateur. Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué voir « Durée de conservation ». Poudre pour suspension buvable : conserver entre 2° C et 8°C (au réfrigérateur) avant reconstitution. Pour les conditions de conservation de la suspension reconstituée voir « Durée de conservation ». Suspension reconstituée : ne pas conserver au-dessus de 30°C, ne pas réfrigérer ni congeler. Conserver le flacon soigneusement fermé.
- **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Comprimé : conditionnements primaires pour comprimés en polyéthylène à haute densité de 2, 30 et 100 comprimés. Il se peut que toutes les présentations de flacons ne soient pas commercialisées. Emballages préformés en PVC/aluminium en boîtes de 2, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 et 100 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.Poudre pour solution pour perfusion : Boîte contenant un flacon à usage unique en verre transparent de type 1 de 30 ml fermé par un bouchon en caoutchouc et par un capuchon en aluminium scellé d'une bande plastique. Poudre pour suspension buvable : un flacon de 100 ml en polyéthylène haute densité (HDPE) (muni d'une fermeture sécurité enfant en polypropylène) contient 45 g de poudre pour suspension buvable. Après reconstitution, le volume de la suspension est de 75 ml, permettant un volume utilisable de 70 ml. Un godet doseur (gradué à 23 ml), une seringue pour administration orale de 5 ml et un adaptateur pour flacon sont aussi fournis. Présentation : 1 flacon.
- **Précautions particulières d'élimination** : Poudre pour solution pour perfusion : Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.La poudre est reconstituée à l'aide de 19 ml d'eau pour préparations injectables, fournissant un volume total utilisable de 20 ml d'une

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

solution limpide à 10 mg/ml de voriconazole. Jeter le flacon de VFEND contenant la poudre pour solution pour perfusion si le vide n'aspire pas le diluant dans le flacon. Il est recommandé d'utiliser une seringue standard de 20 ml (non automatique) pour être sûr que la quantité exacte (19,0 ml) d'eau pour injection est délivrée. Ce médicament est à usage unique et la solution non utilisée doit être éliminée ; n'utiliser la solution que si elle est transparente et dépourvue de particules. Pour l'administration, ajouter ensuite le volume nécessaire de solution concentrée reconstituée à une solution de perfusion compatible (voir liste ci-dessous), qui produira la solution finale de voriconazole de 0.5 à 5 mg/ml. Volume requis de solution concentrée de VFEND à 10mg/ml

Poids (kg)	Volume de solution concentrée de VFEND (10 mg/ml) requis pour :			
	Dose de 3 mg/kg (nombre d'ampoules)	Dose de 4 mg/kg (nombre d'ampoules)	Dose de 6 mg/kg (nombre d'ampoules)	Dose de 7 mg/kg (nombre d'ampoules)
10	-	4.0ml (1)	-	7.0ml (1)
15	-	6.0ml (1)	-	10.5ml (1)
20	-	8.0ml (1)	-	14.0ml (1)
25	-	10.0ml (1)	-	17.5ml (1)
30	9.0ml (1)	12.0ml (1)	18.0ml (1)	21.0ml (2)
35	10.5ml (1)	14.0ml (1)	21.0ml (2)	24.5ml (2)
40	12.0ml (1)	16.0ml (1)	24.0ml (2)	28.0ml (2)
45	13.5ml (1)	18.0ml (1)	27.0ml (2)	31.5ml (2)
50	15.0ml (1)	20.0ml (1)	30.0ml (2)	35.0ml (2)
55	16.5ml (1)	22.0ml (2)	33.0ml (2)	-
60	18.0ml (1)	24.0ml (2)	36.0ml (2)	-
65	19.5ml (1)	26.0ml (2)	39.0ml (2)	-
70	21.0ml (2)	28.0ml (2)	42.0ml (3)	-
75	22.5ml (2)	30.0ml (2)	45.0ml (3)	-
80	24.0ml (2)	32.0ml (2)	48.0ml (3)	-
85	25.5ml (2)	34.0ml (2)	51.0ml (3)	-
90	27.0 ml (2)	36.0 ml (2)	54.0 ml (3)	-
95	28.5 ml (2)	38.0 ml (2)	57.0 ml (3)	-
100	30.0 ml (2)	40.0 ml (2)	60.0 ml (3)	-

VFEND est une substance lyophile stérile sans conservateur pour une dose unique. D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit donc être utilisée immédiatement après reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et les conditions de conservation appliquées relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures, à une température comprise entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions antiseptiques contrôlées et validées. La solution concentrée reconstituée peut être diluée au moyen de : Solution pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) de chlorure de sodium ; Solution de lactate de Ringer pour perfusion intraveineuse ; Solution à 5 % de glucose et solution de lactate de Ringer pour perfusion intraveineuse ; Solution à 5 % de glucose et 0,45 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse ; Solution à 5 % de glucose pour perfusion intraveineuse ; Solution à 5 % de glucose dans 20 mEq de chlorure de potassium pour perfusion intraveineuse ; Solution à 0,45 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse ; Solution à 5 % de glucose et à 0,9 % de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse. La compatibilité du voriconazole avec des solvants de dilution autres que ceux décrits ci-dessus ou à la rubrique « Incompatibilités » est inconnue. Poudre pour suspension buvable : Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur Toute suspension non utilisée 14 jours après sa reconstitution doit être éliminée. Instructions pour la reconstitution : 1. tapoter le flacon pour libérer la poudre ; 2. mesurer 23 ml d'eau en remplissant le godet doseur jusqu'en haut de la graduation ; ajouter l'eau dans le flacon ; à l'aide du godet doseur, mesurer à nouveau 23 ml d'eau et ajouter les au contenu du flacon ; 3. agiter vigoureusement le flacon refermé pendant environ 1 minute ; 4. retirer le bouchon de sécurité enfant ; enfoncer l'adaptateur de flacon sur le goulot ; 5. remettre le bouchon en place. 6. noter la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 14 jours). Mode d'emploi : agiter le flacon refermé de suspension reconstituée pendant environ 10 secondes avant chaque utilisation. Une fois reconstituée, VFEND suspension buvable ne doit être administrée qu'à l'aide de la seringue pour administration orale

MENTIONS LÉGALES LONGUES GAMME -

VFEND 50 mg et 200 mg, comprimé pelliculé– VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VFEND 40mg/ml, poudre pour suspension buvable

fournie dans chaque emballage. Se reporter à la notice patient pour plus de détails quant au mode d'utilisation. **NUMEROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS :**
EU/1/02/212/005 : VFEND 50 mg, 28 comprimés - EU/1/02/212/008 : VFEND 50 mg, 56 comprimés –
EU/1/02/212/015 : VFEND 200 mg, 14 comprimés - EU/1/02/212/017 : VFEND 200 mg, 28 comprimés
- EU/1/02/212/020 : VFEND 200 mg, 56 comprimés – EU/1/02/212/025 : VFEND 200 mg, poudre pour
solution pour perfusion, boîte de 1 ampoule (verre). EU/1/02/212/026: VFEND 40 mg/ml poudre pour
suspension buvable. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :**
VFEND 50 mg : 28 comprimés : 34009 359 288 6 3 - VFEND 50 mg : 56 comprimés : 34009 359 289
2 4 – VFEND 200 mg : 14 comprimés : 34009 359 290 0 6 - VFEND 200 mg : 28 comprimés : 34009
359 291 7 4 - VFEND 200 mg : 56 comprimés : 34009 359 292 3 5- VFEND 200 mg, poudre pour
solution pour perfusion : boîte de 1 : 34009 359 294 6 4 - VFEND 40 mg/ml poudre pour suspension
buvable : un flacon : 34009 364 061 6 2. **CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :**
Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière •VFEND poudre pour solution pour perfusion :
inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 %. Inscrit sur la liste des spécialités prises
en charge en sus de la T2A. •VFEND poudre pour suspension buvable et comprimés : inscrit sur la
liste de rétrocession avec prise en charge à 65 % - Collect. **EXPLOITANT :** PFIZER, 23-25 avenue du
Dr Lannelongue, 75014 Paris – Tel (information médicale) : 01 58 07 34 40. ® : marque déposée de
Pfizer. **DATE DE REVISION D'AMM :** 01 septembre 2010. Version 001-09/10.