

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de voriconazole, sous l'autorité de l'ANSM.



BROCHURE DE QUESTIONS / RÉPONSES
DESTINÉE AUX PROFESSIONNELLS
DE SANTÉ

VORICONAZOLE

par voie orale/ intraveineuse

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr.

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion du risque du voriconazole.

TABLE DES MATIÈRES

1 – Quel est l’objectif de cette brochure ?	3
2 – Qu’est-ce que le voriconazole ?	3
3 – Que dois-je savoir sur les risques de phototoxicité et de carcinome épidermoïde cutané (CEC) associés au voriconazole ?	3
4 – Que dois-je savoir sur la prise en charge des patients afin de limiter les risques de phototoxicité et de carcinome épidermoïde cutané (CEC) associés au voriconazole ?	3
5 – Que dois-je savoir sur les risques hépatiques associés au voriconazole ?	4
6 – Quelles sont les connaissances et recommandations concernant les insuffisants hépatiques ?	4
7 – Que dois-je savoir sur le suivi de sécurité afin de limiter les risques de toxicité hépatique associés au voriconazole ?	5
8 – Quels outils peuvent m’aider à surveiller mes patients ?	5
9 – Quels points dois-je aborder avec mes patients ?	6
10 – Où puis-je trouver des informations supplémentaires ?	6
11 – Comment dois-je déclarer les événements/réactions indésirables ?	6

Ce document s’inscrit dans le cadre du plan de gestion de risque du voriconazole.

1 – Quel est l'objectif de cette brochure ?

Ce document vous permettra:

- De connaître les indications du voriconazole et de savoir comment l'utiliser
- De connaître les risques importants identifiés de phototoxicité, de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) et de toxicité hépatique associés au voriconazole et de savoir comment les limiter et les prendre en charge
- De savoir quels autres outils sont disponibles pour aborder ces risques avec les patients et les leur rappeler
- De donner des informations de sécurité importantes aux patients

Prenez également connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans son intégralité avant de prescrire ou de délivrer voriconazole aux patients.

2 – Qu'est-ce que voriconazole ?

Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre utilisé chez l'adulte et l'enfant âgé de 2 ans et plus dans les indications suivantes :

Traitement des aspergilloses invasives

Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques

Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistantes au fluconazole

Traitement des infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp

Le voriconazole doit être principalement administré aux patients atteints d'infections évolutives pouvant menacer le pronostic vital.

Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque.

3 – Que dois-je savoir sur les risques de phototoxicité et de carcinome épidermoïde cutané (CEC) associés au voriconazole ?

Le voriconazole a été associé à des réactions de phototoxicité.

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ont également été rapportés chez des patients recevant le voriconazole ; certains de ces patients avaient rapporté des réactions phototoxiques auparavant.

4 – Que dois-je savoir sur la prise en charge des patients afin de limiter les risques de phototoxicité et de CEC associés au voriconazole ?

Tous les patients, y compris les enfants et leurs parents ou soignants, doivent être informés qu'ils doivent éviter de s'exposer au soleil pendant le traitement par le voriconazole et prendre des mesures appropriées telles que le port de vêtements pour se protéger et l'utilisation d'un écran solaire avec un indice de protection (IP) élevé.

Vous devez demander à vos patients de vous contacter immédiatement en cas de coup de soleil ou de réaction cutanée sévère après une exposition au soleil ou à la lumière.

En cas de survenue de réactions phototoxiques, un avis pluridisciplinaire doit être demandé et le patient doit être adressé à un dermatologue. L'arrêt du traitement par le voriconazole et le recours à

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion de risque du voriconazole.

d'autres agents antifongiques doivent être envisagés.

Si le traitement par le voriconazole est poursuivi malgré l'apparition de lésions associées à une phototoxicité, un bilan dermatologique doit être pratiqué de façon supplémentaire et régulière afin de permettre le dépistage et la prise en charge précoces des lésions précancéreuses.

Le traitement par le voriconazole doit être arrêté en présence de lésions cutanées précancéreuses ou d'un carcinome épidermoïde cutané.

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés associés à un traitement au long cours avec le voriconazole ont été observés. La durée du traitement par le voriconazole doit être aussi courte que possible. Une exposition au long cours au voriconazole (traitement curatif ou prophylactique) sur une durée supérieure à 180 jours (6 mois) nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque et les médecins doivent par conséquent envisager la nécessité de limiter l'exposition au voriconazole.

La fréquence des réactions de phototoxicité est plus élevée dans la population pédiatrique. L'évolution vers un CEC ayant été rapportée, des mesures strictes de photoprotection sont nécessaires dans cette population de patients. Chez les enfants présentant des lésions de photovieillessement telles que des lentigos ou des éphélides, il est recommandé d'éviter de s'exposer au soleil et d'effectuer une surveillance dermatologique, même après l'arrêt du traitement.

Pour une utilisation prophylactique, les adaptations posologiques ne sont pas recommandées en cas d'efficacité insuffisante ou d'événements indésirables liés au traitement. En cas d'événements indésirables liés au traitement, l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés.

5 – Que dois-je savoir sur les risques hépatiques associés au voriconazole ?

Le voriconazole a été associé à des toxicités hépatiques. Au cours des essais cliniques, des cas peu fréquents de réactions hépatiques sont survenus lors du traitement par le voriconazole (notamment des cas d'hépatite clinique, de cholestase et d'insuffisance hépatique fulminante, y compris des décès).

Les cas de réactions hépatiques sévères 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.

6 – Quelles sont les connaissances et recommandations concernant les insuffisants hépatiques ?

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

Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition d'une toxicité. Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère, le voriconazole ne doit être utilisé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus.

Chez les patients souffrant d'une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B) recevant du voriconazole, il est recommandé de débiter le traitement avec la dose de charge standard mais de diminuer de moitié la dose d'entretien. Le voriconazole n'a pas été étudié chez des patients atteints d'une cirrhose hépatique chronique sévère (Child-Pugh C).

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion de risque du voriconazole.

7 – Que dois-je savoir sur le suivi de sécurité afin de limiter les risques de toxicité hépatique associés au voriconazole ?

Les patients adultes et enfants recevant du voriconazole doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition d'une toxicité hépatique.

La prise en charge doit inclure une évaluation en laboratoire de la fonction hépatique (ASAT et ALAT en particulier) **au début du traitement par le voriconazole et au minimum une fois par semaine pendant le premier mois de traitement.**

La durée du traitement doit être la plus courte possible. Cependant, si après évaluation du rapport bénéfice-risque, le traitement est poursuivi, la fréquence de la surveillance pourra être diminuée à une fois par mois, si aucune modification des tests de la fonction hépatique n'est observée.

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

Pour une utilisation prophylactique, les adaptations posologiques ne sont pas recommandées en cas d'efficacité insuffisante ou d'événements indésirables liés au traitement. En cas d'événements indésirables liés au traitement, l'arrêt du voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés.

8 – Quels outils peuvent m'aider à surveiller mes patients ?

Document d'aide au suivi des patients traités par le voriconazole (check-list)

Il est recommandé d'utiliser la check-list. Cet outil a été conçu pour vous aider à évaluer les risques de phototoxicité, de carcinome épidermoïde cutané et de toxicité hépatique, et pour vous rappeler de discuter de ces risques avec vos patients avant de leur prescrire du voriconazole : Elle vous rappellera qu'en cas de phototoxicité, vos patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit et être adressés à un dermatologue pour un suivi régulier afin de limiter les risques de carcinome épidermoïde cutané et que la fonction hépatique des patients doit être surveillée au début du traitement par le voriconazole puis régulièrement au cours du traitement.

Une fois complétée, la check-list peut être placée dans le dossier du patient afin d'attester que celui-ci a été informé de ces risques. Si d'autres membres de votre équipe (médecins assistants ou infirmières spécialisées par exemple) sont impliqués dans le traitement de patients présentant des infections fongiques sévères, la check-list sera pour eux un outil didactique utile.

La carte à remettre aux patients

La Carte patient est une carte pliante qui rappelle aux patients qu'ils doivent passer des examens dermatologiques réguliers (en cas de réactions phototoxiques). Elle les invite également à déclarer les symptômes de phototoxicité qui majorent le risque de carcinome épidermoïde cutané.

En outre, elle rappelle aux patients :

- D'éviter de s'exposer au soleil
- De porter des vêtements pour se protéger, et d'utiliser un écran solaire avec un indice de protection (IP) élevé
- D'informer leur médecin en cas de coup de soleil ou de réactions cutanées sévères

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion de risque du voriconazole.

Nous vous conseillons d'indiquer vos coordonnées sur ces cartes et d'en remettre une à chaque patient traité par le voriconazole. Les patients doivent être invités à porter cette carte sur eux pendant leurs activités quotidiennes.

Si vous avez besoin d'exemplaires supplémentaires (check-list et Carte patient), contactez le service d'information médicale de Pfizer : 01.58.07.34.40.

9 – Quels points dois-je aborder avec mes patients ?

Vous jouez un rôle très important dans l'information des patients sur leur traitement et ses effets indésirables potentiels. Vous devrez les informer sur :

- Les risques importants de phototoxicité, de carcinome épidermoïde cutané et de toxicité hépatique associés au voriconazole.
- La nécessité de passer un examen dermatologique en cas de phototoxicité, et d'être suivi régulièrement par la suite
- La nécessité pour les patients (y compris les enfants) d'éviter de s'exposer au soleil pendant le traitement par le voriconazole et de prendre des mesures telles que le port de vêtements pour se protéger et l'utilisation d'un écran solaire avec un indice de protection (IP) élevé
- La nécessité pour les patients de vous informer immédiatement en cas de coup de soleil ou de réaction cutanée sévère après une exposition au soleil ou à la lumière
- La nécessité d'effectuer des tests de la fonction hépatique de façon régulière
- La nécessité, pour les patients, de savoir reconnaître les signes et symptômes de toxicité hépatique (ictère, vomissements inexplicables, douleurs abdominales, coloration sombre des urines) et de vous en informer immédiatement

Nous vous recommandons de remettre à vos patients une Carte patient spécifique au voriconazole. Cette carte insiste sur les risques importants de phototoxicité et de carcinome épidermoïde cutané associés au voriconazole et leur conseille de la porter sur eux lors de leurs activités quotidiennes.

Vous devez également rappeler régulièrement ces informations de sécurité importantes aux patients pendant leur traitement par le voriconazole.

10 – Où puis-je trouver des informations supplémentaires ?

SI VOUS SOUHAITEZ OBTENIR DES INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES, CONTACTEZ LE SERVICE D'INFORMATION MEDICALE DE PFIZER : 01.58.07.34.40.

11 – Comment dois-je déclarer les événements/réactions indésirables ?

Il est important de déclarer rapidement toute réaction indésirable associée au voriconazole afin d'établir le profil de sécurité complet du produit.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion de risque du voriconazole.

Liste des spécialités existantes à base de voriconazole

VORICONAZOLE ACCORD 200 mg, comprimé pelliculé
VORICONAZOLE ACCORD 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VORICONAZOLE ACCORD 50 mg, comprimé pelliculé
VORICONAZOLE ARROW 200 mg, comprimé pelliculé sécable
VORICONAZOLE ARROW 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VORICONAZOLE ARROW 50 mg, comprimé pelliculé
VORICONAZOLE BIOGARAN 200 mg, comprimé pelliculé
VORICONAZOLE BIOGARAN 50 mg, comprimé pelliculé
VORICONAZOLE MYLAN 200 mg, comprimé pelliculé
VORICONAZOLE MYLAN 50 mg, comprimé pelliculé
VORICONAZOLE OHRE PHARMA 200 mg poudre pour solution pour perfusion
VORICONAZOLE OHRE PHARMA 200 mg, comprimé pelliculé
VORICONAZOLE OHRE PHARMA 50 mg, comprimé pelliculé
VORICONAZOLE REDDY PHARMA 200 mg, poudre pour solution pour perfusion
VORICONAZOLE SANDOZ 200 mg, comprimé pelliculé
VORICONAZOLE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé
VORICONAZOLE TEVA 200 mg, comprimé pelliculé
VORICONAZOLE TEVA 50 mg, comprimé pelliculé

Pour plus d'information consultez la base de données publique des médicaments :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr> »

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion de risque du voriconazole.

Pour toute demande d'informations complémentaires,
veuillez contacter le service d'information médicale de Pfizer : 01.58.07.34.40.

Pfizer, 23-25 avenue du Dr Lannelongue F-75668 PARIS Cedex 14 France

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion de risque du voriconazole.

PP-VFE-FRA-0026 – 02/2020 – V4 ©Tous droits réservés Pfizer, société par actions simplifiée au capital de 47 570 € - siège social 23-25 avenue du Dr Lannelongue - 75014 Paris - 433 623 550 RCS Paris - Locataire-gérant de Pfizer Holding France.