

BROCHURE DE QUESTIONS/ RÉPONSES DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

VORICONAZOLE Par voie orale/intraveineuse

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

Quels sont les médicaments concernés ?

Formes orales : VFEND® 50 mg, comprimé et VFEND® 200 mg, comprimé, ou un médicament générique

Forme injectable : VFEND®, ou un médicament générique

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

Version n°1.0 - Date 09/2016

Sommaire

- P3 ... **1** Quel est l'objectif de cette brochure ?
- P3 ... **2** Qu'est-ce que le voriconazole ?
- P4 ... **3** Que dois-je savoir sur les risques de phototoxicité et de carcinome épidermoïde cutané (CEC) associés au voriconazole ?
- P4 ... **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 ?
- P5 ... **5** Que dois-je savoir sur les risques hépatiques associés au voriconazole ?
- P5 ... **6** Quelles sont les connaissances et recommandations concernant les insuffisants hépatiques ?
- P6 ... **7** Que dois-je savoir sur le suivi de sécurité afin de limiter les risques de toxicité hépatique associés au voriconazole ?
- P6 ... **8** Quels outils peuvent m'aider à surveiller mes patients ?
- P7 ... **9** Quels points dois-je aborder avec mes patients ?
- P7 ... **10** Où puis-je trouver des informations supplémentaires ?
- P7 ... **11** Comment dois-je déclarer les événements/réactions indésirables ?

Brochure de questions/ Réponses destinée aux professionnels de santé concernant voriconazole par voie orale/intraveineuse

1 Quel est le 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 le 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 du 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 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 voriconazole et le recours à d'autres agents antifongiques doivent être envisagés.

Si le traitement par 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 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 voriconazole ont été observés. La durée du traitement par 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 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).

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 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 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 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 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 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

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

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 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 inexpliqués, 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 voriconazole.

10 Où puis-je trouver des informations supplémentaires ?

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit de voriconazole sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

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 (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr ou le Dictionnaire Vidal®).

The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions. It emphasizes that every entry, no matter how small, should be recorded to ensure the integrity of the financial statements. This includes not only sales and purchases but also expenses and income. The document provides a detailed list of items that should be tracked, such as inventory levels, accounts receivable, and accounts payable. It also outlines the procedures for reconciling these accounts and identifying any discrepancies.

The second part of the document focuses on the classification of expenses. It explains how to distinguish between capital expenditures and operating expenses, and how to allocate costs to different departments or projects. This section includes a table that categorizes various types of expenses, such as salaries, rent, utilities, and depreciation. The document also discusses the importance of proper documentation for all expenses, including receipts and invoices, to support the entries in the financial records.

The third part of the document addresses the issue of asset management. It describes how to track the acquisition, use, and disposal of physical assets, such as equipment and vehicles. This section includes a table that records the details of each asset, including its cost, useful life, and depreciation schedule. The document also discusses the importance of regular physical counts and reconciling them with the records to ensure accuracy.

The final part of the document provides a summary of the key points discussed and offers some concluding thoughts on the importance of diligent record-keeping. It emphasizes that accurate financial records are essential for making informed business decisions and for complying with tax and regulatory requirements. The document concludes with a list of references and a bibliography.