

Phototoxicité

1

Voriconazole (VFEND et génériques)

Voriconazole

2

- Antifongique triazolé à large spectre
- Voie orale (comprimés et suspension buvable) ou perfusion
- Traitement et prophylaxie des infections fongiques invasives (**aspergilloses**, candidémies chez les patients non neutropéniques, infections invasives graves à candida résistant au fluconazole, etc.)
- Posologie médiane **400 mg/j** et durée médiane : **10 mois**
- Liste I, soumis à **prescription hospitalière**, disponible en ville (formes orales)

Pharmacocinétique

3

- Biodisponibilité après administration orale : 96%
- Liaison aux protéines plasmatiques : 58%
- Voriconazole métabolisé par les isoenzymes **CYP2C19**, 2C9 et 3A4
- Grande variabilité interindividuelle
- Métabolite principal : N-oxyde voriconazole → phototoxicité → tumeur cutanée

Suivi national depuis 2002 et PGR (version 17/11/2016)

4

Risques importants identifiés

Phototoxicité
Carcinome épidermoïde cutané (CEC)
RCP 2014 : ajout en 4.8 et modifications de 4.4
Toxicité hépatique
Allongement du QTc
*Effets indésirables visuels****
Neuropathies périphériques

Risques importants potentiels

Cancer cutané (hors CEC)
Suicide

- *** Voir **bulletin de septembre 2016** sur site du CRPV Limoges
- http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/bulletin-information/bulletin%20information%20septembre%202016%20-%20N106%20-%20version%20final%20-%202016_09_15.pdf

Traitement à long terme

5

- Délai moyen d'apparition d'une photosensibilité : **29 jours** après le début du voriconazole [7 jours-3 ans]
- **Terrain immunodéprimé chez > 75%** des patients
- Exposition au long cours sur une **durée > 180 jours (6 mois)** nécessite une évaluation attentive du rapport B/R → risque de CEC
- Augmentation du risque **X 3 avec la dose et la durée**
- Médecins doivent envisager la nécessité de limiter l'exposition au voriconazole

EI cutanés graves

6

- **Phototoxicité**
 - ✦ **Plus fréquente chez les enfants/adolescents** que chez les adultes
 - ✦ RCP rubrique 4.4 → **Ne pas s'exposer au soleil** (y compris les enfants) pendant le traitement par voriconazole et port de vêtements + écrans solaires (indice élevé) pour se protéger
- **Carcinomes épidermoïdes cutanés**
 - ✦ Réactions phototoxiques chez certains patients auparavant
 - ✦ Arrêt du voriconazole ou **suivi dermatologique systématique et régulier** si traitement poursuivi malgré l'apparition de lésions phototoxiques et **adaptation des posologies** en fonction des concentrations plasmatiques
 - ✦ **Arrêt du voriconazole** en présence lésions cutanées précancéreuses ou d'un CEC

Conclusion

7

- **Améliorer l'information** sur le risque de phototoxicité et de survenue de cancer cutané secondaire sous voriconazole

- Sensibiliser les professionnels de santé
- Informer les patients traités par voriconazole *per os* en ambulatoire sur le risque de phototoxicité
- Participer à l'éducation thérapeutique des patients

- **Renforcer la surveillance dermatologique** régulière
- Pictogramme « soleil » sur les conditionnements de voriconazole pour alerter les patients

